Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

5e édition

Santé Canada Health Canada

THE LUNG ASSOCIATION L'ASSOCIATION PULMONAIRE

101-02731/

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

5e édition

2000

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse
5e édition

Also available in English under the following title:
Canadian Tuberculosis Standards
5th Edition

© L'Association pulmonaire du Canada 2000
ISBN 0-9690661-7-1

Gouvernement du Canada
ISBN 0-662-85184-6
Nº de cat. H49-146/2000F

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*

5e édition

2000

Directeur de la rédaction :
Dr Richard Long, University of Alberta
Président, Comité de la tuberculose, Société canadienne de thoracologie

Rédacteurs adjoints :
Dr Victor Chernick, University of Manitoba
Dr Kevin Elwood, BC Centre for Disease Control Society
Dr David Haldane, Dalhousie University
Dr Vernon Hoeppner, University of Saskatchewan
Dr Stanley Houston, University of Alberta
Dr Dick Menzies, Université MGill
Dre Monika Naus, Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario
Dr Howard Njoo, Santé Canada
Dre Wendy Wobeser, Queen's University

Coordonnatrice du projet :
Valoree McKay, Administratrice
Sociétés et projets spéciaux, l'Association pulmonaire du Canada

* Production conjointe de l'Association pulmonaire du Canada, la Société canadienne de thoracologie et la Division de la lutte antituberculeuse, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada.

Table des matières

PRÉFACE vii

REMERCIEMENTS ix

I ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE 1

I-A L'épidémiologie de la tuberculose au Canada 3
Howard Njoo et Richard Long

II ASPECTS MÉDICAUX DE LA TUBERCULOSE 15

II-A Les aspects bactériologiques de la tuberculose et des mycobactérioses 17
David Haldane

II-B La transmission et la pathogenèse de la tuberculose 33
Richard Long et Peter Jessamine

II-C Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie 47
Dick Menzies et Louise Pourier

II-D La tuberculose non respiratoire (extrapulmonaire) 71
Richard Long

II-E Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie 87
Vernon Hoeppner, Darcy Marciniuk et Earl Hershfield

II-F La tuberculose résistante aux médicaments 117
Richard Long et Monica Avendano

II-G La tuberculose de l'enfant 135
Mireille Lemay, Bruce Tapiero et Victor Chernick

II-H La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine 151
Stanley Houston, Kevin Schwartzman, Paul Brassard, Monica Avendano et Richard Long

II-I **Les mycobactéries non tuberculeuses** · · · · · · · · · · 163
Anne Fanning, Robert Cowie,
Stephen Shafran et David Haldane

III **SANTÉ PUBLIQUE ET TUBERCULOSE** · · · · · · · · · · 179

III-A **Le rôle de la santé publique dans la lutte antituberculeuse** · · · · · · · · · · 181
Monika Naus et Donald Enarson

III-B **Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans la lutte antituberculeuse** · · · · · · · · · · 187
Terry Nan Tannenbaum et Anne Fanning

III-C **La surveillance et le dépistage dans la lutte antituberculeuse** · · · · · · · · · · 201
Wendy Wobeser, Lilian Yuan et Barbara Yaffe

III-D **La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada** · · · · · · · · · · 223
Dick Menzies et John Conly

III-E **La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG)** · · · · · · · · · · 241
Kevin Elwood

ANNEXE A
Lignes directrices nationales pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance pour la tuberculose après leur arrivée au Canada · · · · · · · · · · 247

ANNEXE B
Définitions · · · · · · · · · · 255

ANNEXE C
Les Systèmes canadiens de déclaration de la tuberculose · · · · · · · · · · 261

ANNEXE D
Collaborateurs · · · · · · · · · · 267

INDEX · · · · · · · · · · 269

Préface

Depuis la parution de la dernière édition des *Normes canadiennes de traitement de la tuberculose* de l'Association pulmonaire du Canada et de la Société canadienne de thoracologie, (APC/SCT), on se préoccupe davantage de la hausse des cas de tuberculose dans le monde entier. Au Canada, l'épidémiologie de la tuberculose reflète les nombreux défis que la lutte antituberculeuse doit affronter. Une proportion croissante des cas de tuberculose survenant au Canada sont chez des personnes nées à l'étranger (ce taux atteint maintenant 64 %). Force nous est de reconnaître l'efficacité mitigée de nos efforts pour réduire l'incidence de la tuberculose dans les populations autochtones, en particulier celles qui vivent dans l'Ouest du pays et dans les territoires. La co-infection par le VIH et la résistance aux médicaments sont des problèmes croissants. En conséquence, il y a une collaboration croissante entre les divers intéressés du pays, à savoir les programmes provinciaux/territoriaux de lutte antituberculeuse, Santé Canada, Citoyenneté et Immigration Canada et les APC/SCT. C'est pourquoi il n'est pas étonnant que cette cinquième édition des *Normes* soit produite conjointement par les APC/SCT et la Division de la lutte antituberculeuse du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada.

Certains demanderont pourquoi nous publions une cinquième édition des *Normes* quelques années seulement après la parution de la quatrième édition en 1996. La meilleure réponse est peut-être qu'à l'aube du nouveau millénaire, il nous faut nous préparer pour mieux répondre à deux documents majeurs sur l'élimination de la tuberculose : 1. **Une stratégie nationale d'élimination de la tuberculose**, rendue publique par la Direction générale des services médicaux en 1992, qui visait à éliminer la tuberculose dans les populations autochtones du Canada d'ici l'an 2010, et 2. Une **Conférence nationale de concertation sur la tuberculose** tenue en 1997 et organisée par Santé Canada, qui avait défini comme objectif provisoire de réduire le nombre de cas de tuberculose au Canada de 5 % par année.

Dans le passé, la communauté médicale et les autorités sanitaires canadiennes se sont intéressées sérieusement à la tuberculose, et nombre de personnes et d'organisations éminentes ont apporté une contribution considérable à la lutte antituberculeuse tant à l'échelle régionale, que nationale et internationale. Le présent document est le fruit de l'expertise canadienne actuelle dans les domaines de l'épidémiologie, de la microbiologie médicale, de la pneumologie,

des maladies infectieuses et de la santé publique. Les différences de contenu, de présentation et de conception par rapport à la dernière édition englobent :

1. La réunion des chapitres en trois catégories : I. L'épidémiologie de la tuberculose, II. Les aspects médicaux de la tuberculose, III. La santé publique et la tuberculose.
2. L'ajout de trois nouveaux chapitres à la section médicale : II-D. « La tuberculose non respiratoire (extrapulmonaire) », II-F « La tuberculose résistante aux médicaments » et II-G « La tuberculose de l'enfant ».
3. Une insistance accrue sur le rôle de la santé publique avec l'ajout d'un nouveau chapitre, III-A, « Le rôle de la santé publique dans la lutte antituberculeuse » qui traite des diverses fonctions de la santé publique qui se distinguent de celles des pourvoyeurs de services cliniques.
4. La mise en évidence des options prophylactiques et thérapeutiques avec des points clés et des niveaux de preuves, ces derniers étant classés en catégories I, II ou III, conformément au *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, Vol. 20(7), du 15 septembre 1994.

   Niveau 1 Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.

   Niveau 2 Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.

   Niveau 3 Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

5. L'indication des références dans le texte en mettant l'accent sur le contenu canadien.

Comme les éditions antérieures des *Normes*, ce texte s'adresse avant tout au médecin non spécialiste et à l'infirmière hygiéniste. Nous avons ajouté plus de figures, de tableaux et de diagrammes pour faciliter la compréhension. De plus, le lecteur trouvera à l'annexe B une liste des termes qui nécessitent une définition claire et à l'annexe C, une copie des diverses formules des systèmes nationaux de déclaration de la tuberculose. Comme dans le passé, nous recommandons au lecteur qui aurait toujours des interrogations après la lecture des présentes Normes de s'adresser au service de santé publique compétent.

Dr Richard Long, BSc, FRCPC, FCCP
Directeur de la rédaction

Remerciements

Le directeur de la rédaction et les rédacteurs adjoints de cette cinquième édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* souhaitent exprimer leur reconnaissance à tous ceux qui ont contribué directement à la réalisation de cet ouvrage – leur nom figure à l'annexe D – de même qu'à ceux dont l'apport a été indirect, comme les auteurs des éditions antérieures et les évaluateurs. Leur contribution aux divers chapitres est largement appréciée. Nous souhaitons également exprimer notre gratitude au Dr Mark FitzGerald, rédacteur de la quatrième édition des *Normes*, pour ses précieuses suggestions concernant le contenu et la présentation de cette nouvelle édition, de même qu'à Michele Zielinski et Susan Falconer de l'University of Alberta pour leur assistance rédactionnelle inlassable. La production de la présente édition a été habilement coordonnée par Valoree McKay et Brian Graham et le personnel de l'Association pulmonaire du Canada de même que par Howard Njoo et Penny Nault de la Division de la lutte antituberculeuse, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction de la planification de la gestion et des opérations, et le personnel de la Division de la diffusion des documents, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada.

Partie I

Épidémiologie de la tuberculose

Chapitre I-A

L'épidémiologie de la tuberculose au Canada

État de la situation

Aujourd'hui, la tuberculose est toujours un problème de santé majeur à l'échelle mondiale. En 1997, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a estimé que 32 % de la population mondiale était infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, et l'on a recensé 7,96 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie et 1,87 million de décès imputables à cette maladie[1]. À cause de la propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui vient attiser l'épidémie de tuberculose et de la multiplication des souches résistantes aux médicaments qui menacent de rendre la maladie de nouveau incurable, la déclaration faite par l'OMS en 1993 qui définissait la tuberculose comme une « urgence mondiale » est toujours vraie aujourd'hui.

À l'heure actuelle, le Canada affiche l'un des plus faibles taux de tuberculose dans le monde (figure 1), en grande partie parce qu'il est un pays développé qui jouit d'un niveau de vie généralement élevé, d'une infrastructure de santé publique bien établie et d'un bon accès aux services de santé. Mais l'épidémiologie de la tuberculose a changé au Canada au cours des deux dernières décennies. Aussi, nous faut-il reconnaître ces changements et comprendre pourquoi ils se sont produits de manière à intensifier les efforts de lutte contre cette maladie à l'échelle nationale[2].

Morbidité et mortalité

La tuberculose a été une cause importante de morbidité et de mortalité au Canada pendant toute la première moitié du XX^{e} siècle (figure 2). Avec l'amélioration des conditions de vie de l'ensemble de la population, les mesures de santé publique destinées à interrompre la transmission de l'infection et l'arrivée des antibiotiques, les taux de tuberculose et la mortalité associée à

Figure 1
Incidence estimative de cas de tuberculose dans certains pays, selon l'OMS, 1997

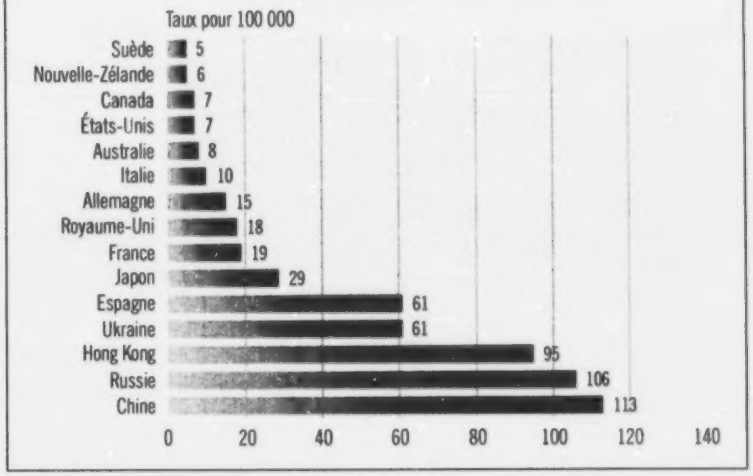


Figure 2
Incidence signalée de tuberculose et de mortalité au Canada, 1924-1998

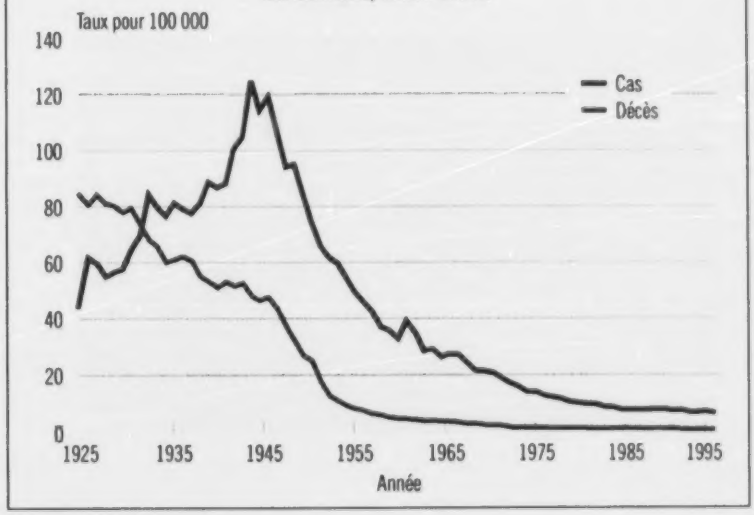
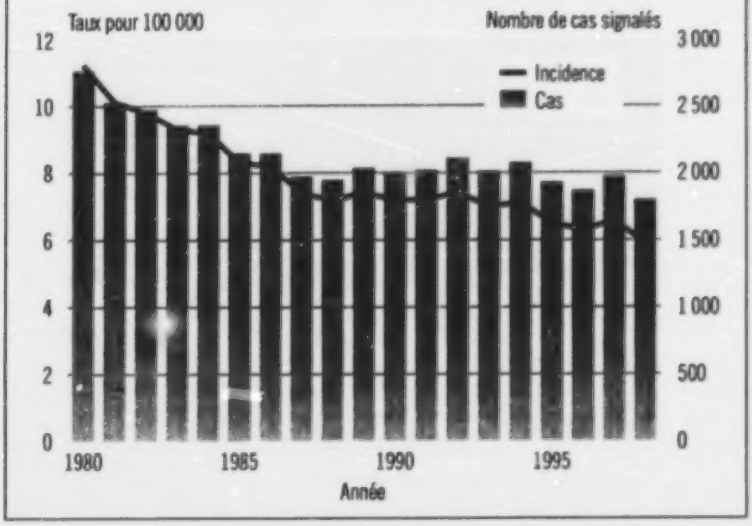


Figure 3
Incidence et cas de tuberculose signalés au Canada, 1980-1998



cette maladie ont chuté rapidement après le milieu des années 40[3]. Mais, après des décennies de baisse ininterrompue, les taux se sont à peu près stabilisés depuis 1987 à un peu moins de 6 cas pour 100 000 habitants, soit environ 2 000 cas par année (figure 3). En 1998, l'incidence des nouveaux cas évolutifs et des rechutes s'établissait à 5,9 pour 100 000 habitants, ce qui correspond à 1 798 nouveaux cas évolutifs et rechutes déclarés au Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) de Santé Canada par l'entremise du Système national de surveillance[4]. En outre, la tuberculose-maladie a été citée comme cause initiale du décès de 114 personnes en 1997 (source : Statistique Canada).

Origine ethnique

Le principal changement survenu dans l'épidémiologie de la tuberculose au cours des deux dernières décennies a trait à l'origine des cas déclarés. La comparaison de l'incidence de la tuberculose en fonction de l'origine entre 1981 et 1988 montre que le taux chez les Autochtones (Indiens inscrits et Indiens non inscrits, Métis, Inuits et Nunavut) et les non-Autochtones nés au Canada a chuté de 75 % au cours de cette période, alors que le taux chez les personnes nées à l'étranger a fléchi de 9 % (figure 4). La comparaison du nombre de cas de tuberculose-maladie selon l'origine ethnique nous révèle que les non-Autochtones nés au Canada comptaient pour 48 % de l'ensemble des cas en 1981 tandis que chez les personnes nées à l'étranger et les Autochtones, les taux s'établissaient à 37 % et 15 %, respectivement (figure 5). En 1998, le taux avait chuté à 19 % chez les

non-Autochtones nés au Canada; les personnes nées à l'étranger représentait dorénavant la majorité des cas (64 %) alors que la proportion des cas parmi les Autochtones demeurait inchangée à 15 %.

Plusieurs caractéristiques épidémiologiques des groupes à risque de tuberculose mettent en lumière certaines questions qui révêtent une importance capitale dans l'élaboration des stratégies de prévention et de lutte. La proportion croissante

Figure 4
Incidence de tuberculose au Canada selon l'origine, 1981 et 1998

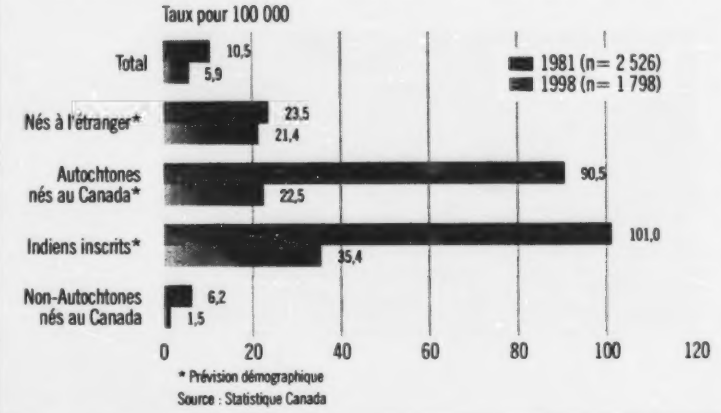
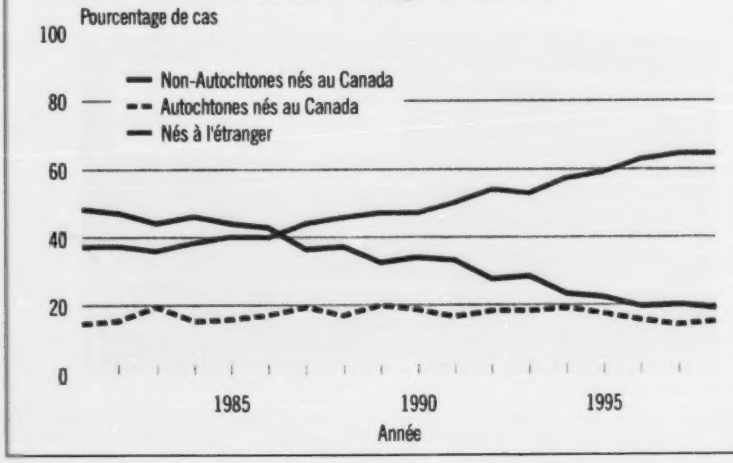


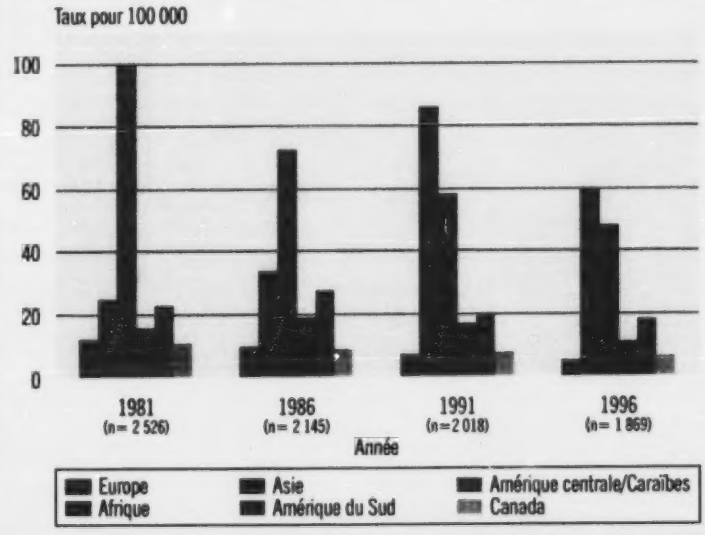
Figure 5
Proportions relatives de cas de tuberculose signalés au Canada selon l'origine, 1981-1998



de cas de tuberculose-maladie observés chez des personnes nées à l'étranger correspond aux changements survenus dans l'immigration au cours des 30 à 40 dernières années; en effet, si dans le passé la majorité des immigrants étaient issus de pays qui avaient des taux de tuberculose semblables aux nôtres, aujourd'hui, ils sont de plus en plus originaires de pays qui ont des taux beaucoup plus élevés. Une analyse de l'incidence de la tuberculose au Canada au cours des quatre dernières années de recensement (1981 à 1996) révèle que le risque de développer une tuberculose évolutive chez les personnes nées à l'étranger varie selon leurs régions d'origine et l'on trouve des taux particulièrement élevés chez les immigrants de l'Afrique et de l'Asie (figure 6). Les principaux pays d'origine qui ont contribué au volume total des cas de tuberculose-maladie déclarés au Canada chez les immigrants au cours de la dernière décennie sont indiqués à la figure 7. Il faut aussi souligner qu'une proportion non négligeable des cas de tuberculose survenant chez des personnes nées à l'étranger au cours d'une année donnée est diagnostiquée dans les premières années qui suivent l'arrivée au Canada. Par exemple, 37 % des cas de tuberculose survenus chez des immigrants en 1998 ont été diagnostiqués au cours des cinq années suivant l'arrivée au Canada (figure 8). D'autres pays industrialisés ont observé le même phénomène[5,6].

Quant aux peuples autochtones, leur contribution au nombre total de cas de tuberculose-maladie continue d'être importante, bien que l'incidence déclarée ait fléchi. Notons toutefois que, dans le passé, il a été difficile d'obtenir des données exactes relativement à la population autochtone au Canada, sauf

Figure 6
Incidence signalée de tuberculose au Canada selon la région d'origine



pour les Indiens inscrits. Les services de santé, qui englobent les programmes de lutte antituberculeuse, ont été fournis aux personnes vivant dans les réserves par la Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits de Santé Canada. À mesure que ces activités seront transférées aux différentes communautés autochtones, le maintien et la coordination des activités de lutte antituberculeuse dans les provinces et territoires qui prodiguent des services à des populations autochtones mobiles revêtiront une importance cruciale.

Figure 7
Principaux pays d'origine des cas de tuberculose nés à l'étranger signalés au Canada, 1990-1998

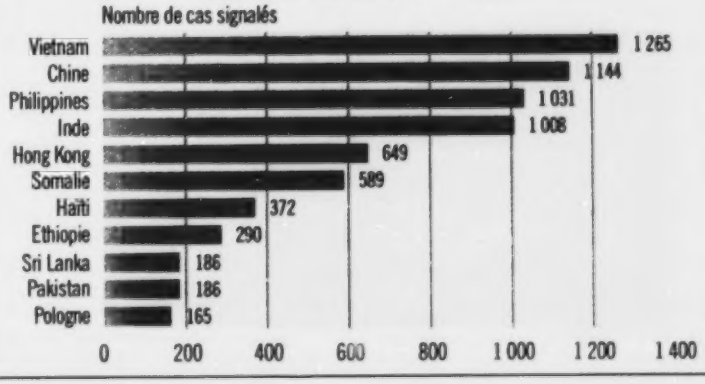
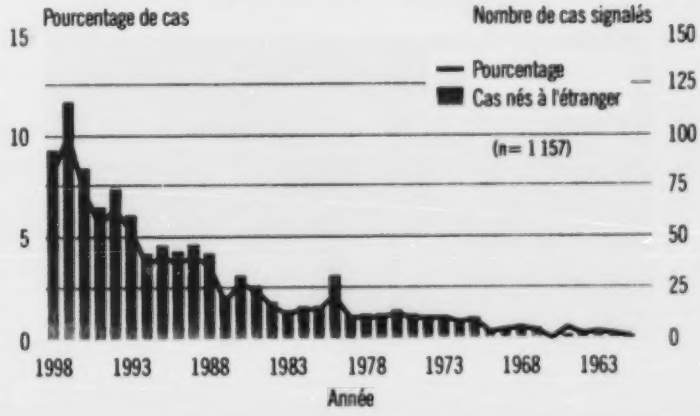


Figure 8
Cas de tuberculose nés à l'étranger signalés en 1998 selon leur année d'arrivée au Canada

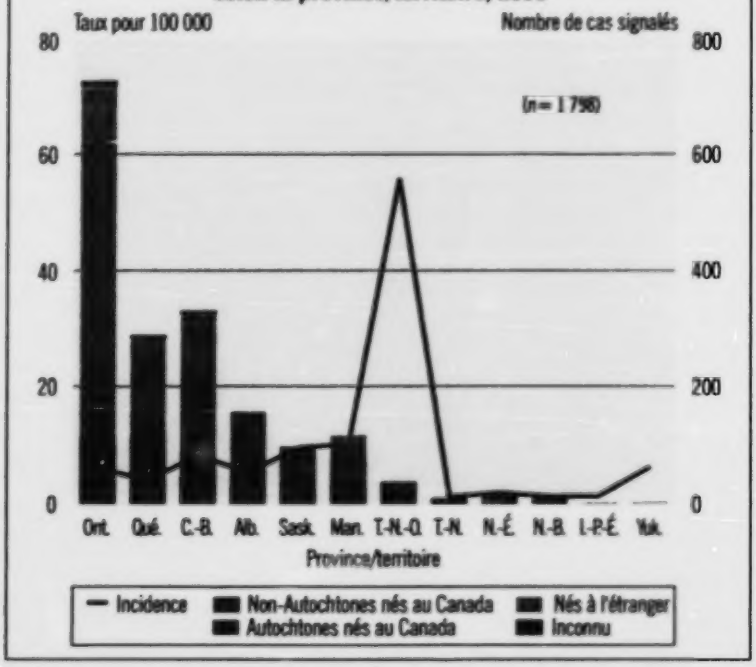


Distribution géographique

Un examen de la distribution de la tuberculose par province et territoire en 1998 confirme que cette maladie s'observe avant tout dans certains groupes géographiques et démographiques distincts[7]. La majorité des cas déclarés (84,4 %) sont survenus dans les quatre provinces les plus populeuses, à savoir l'Ontario, le Québec, la Colombie-Britannique et l'Alberta (84,7 % de la population totale) (figure 9). Étant donné qu'il s'agit des provinces canadiennes qui accueillent le plus d'immigrants, il n'est pas étonnant que la majorité des cas de tuberculose-maladie qui y ont été observés soient survenus chez des résidents nés à l'étranger, en particulier en Ontario. En Saskatchewan, au Manitoba et dans les Territoires du Nord-Ouest, la majorité des cas de tuberculose déclarés étaient d'origine autochtone. Dans les provinces de l'Atlantique (Terre-Neuve, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Île-du-Prince-Édouard), le nombre de cas de même que les taux d'incidence étaient très faibles.

Il faut aussi noter que, dans les pays industrialisés, la tuberculose est de plus en plus une maladie urbaine. En 1998, aux États-Unis, 75 % de tous les cas de tuberculose sont survenus dans des régions métropolitaines où la population dépassait 500 000 habitants. En 1998, au Canada, 60 % de tous les cas de

Figure 9
Cas et incidence de tuberculose signalés au Canada selon la province/territoire, 1998



tuberculose ont été recensés dans les neuf régions métropolitaines qui comptaient une population de 500 000 habitants ou plus (Québec, Montréal, Ottawa-Hull, Toronto, Hamilton, Winnipeg, Calgary, Edmonton et Vancouver). Dans les villes, ce sont les membres des couches socio-économiques inférieures qui sont le plus à risque de tuberculose.

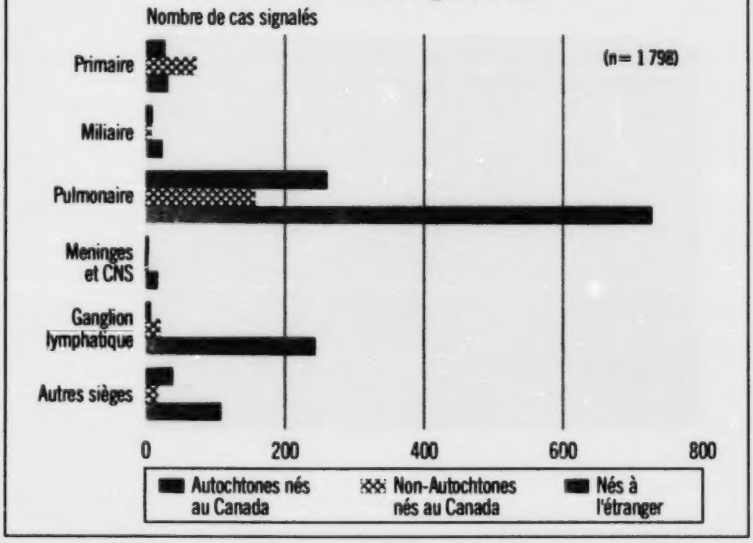
Localisation de la maladie

Une ventilation des cas de tuberculose déclarés en 1998 selon la localisation de la maladie et l'origine ethnique révèle que 75 % des cas de tuberculose déclarés qui sont survenus chez des non-Autochtones nés au Canada étaient des cas de tuberculose pulmonaire (pour les besoins de la présente analyse « pulmonaire » comprend les maladies pleurales, laryngiennes et autres maladies du système respiratoire) comparativement à 56 % des cas chez les Autochtones et à 63 % chez les personnes nées à l'étranger (figure 10). En 1998, 54 % des cas de tuberculose pulmonaire déclarés avaient un frottis positif, ce qui signifie qu'il s'agissait vraisemblablement de cas contagieux.

Distribution selon l'âge et le sexe

Une comparaison des taux d'incidence selon l'âge et le sexe en 1998 révèle que la tuberculose était plus répandue chez les hommes (figure 11). En ce qui

Figure 10
Cas de tuberculose signalés au Canada selon la localisation et l'origine, 1998



concerne l'âge, les taux globaux étaient les plus élevés chez les personnes âgées de 65 ans et plus, phénomène attribué à une incidence supérieure d'infection tuberculeuse ancienne dans ce groupe qui constitue un bassin plus important dans lequel peut survenir la maladie évolutive.

Une analyse plus poussée des taux de 1998 selon l'âge et l'origine montre cependant que les taux étaient relativement hauts dans les groupes plus jeunes chez les Autochtones et les immigrants comparativement aux taux des non-Autochtones nés au Canada (figure 12).

Co-infection par *M. tuberculosis* et le VIH

L'épidémie d'infection à VIH a eu un impact considérable sur les taux de tuberculose et sur la lutte antituberculeuse dans le monde entier. On a estimé que la prévalence de la co-infection par *M. tuberculosis* et le VIH s'établissait à 0,18 % en 1997, et 640 000 nouveaux cas de tuberculose (8 %) étaient infectés par le VIH[1]. À l'échelle mondiale, la tuberculose arrive au premier rang des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH, car elle est responsable du tiers environ des décès chez les personnes atteintes du sida chaque année[8].

Au Canada, on possède encore peu de données sur la prévalence de la co-infection par *M. tuberculosis* et le VIH à l'échelle nationale. Une étude récente qui a examiné cette interaction à l'aide des données du système national de surveillance du sida a établi que 4,2 % des cas cumulatifs de sida qui avaient

Figure 11
Incidence de tuberculose signalée au Canada selon le groupe d'âge et le sexe, 1998

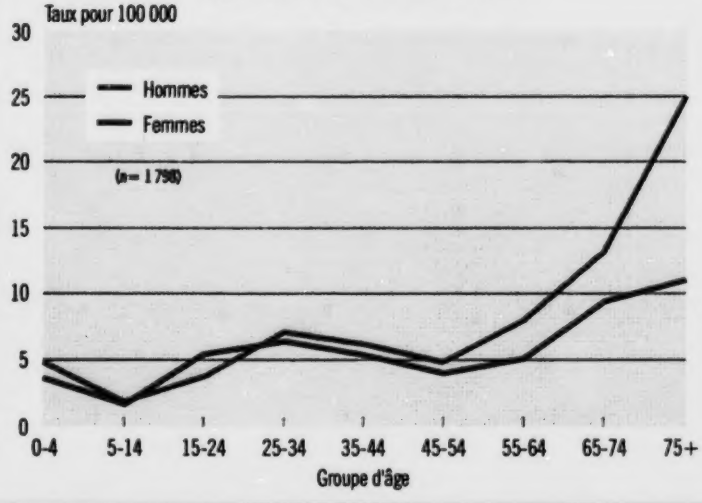
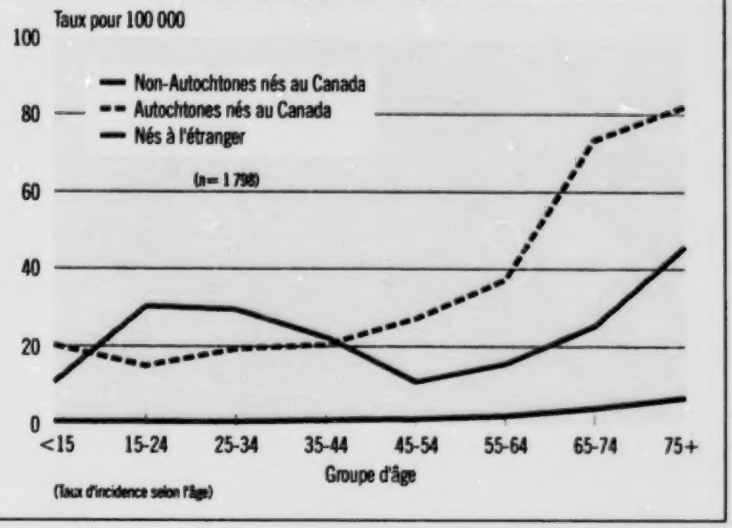


Figure 12
Incidence de tuberculose signalée au Canada selon le groupe d'âge et l'origine, 1998



été déclarés au Canada à la fin de 1996 étaient également atteints de tuberculose[9]. Ces personnes étaient le plus souvent originaires de pays où la tuberculose et l'infection à VIH sont endémiques.

Des résultats similaires ont été signalés à l'échelon local. Selon une analyse des données ontariennes pour la période de 1990 à 1995 qui avait pour objet de déterminer l'incidence de la co-infection tuberculose/sida, l'incidence moyenne serait de 4 %[10]. Les résultats ont montré que les cas de tuberculose/sida s'apparentaient davantage à des cas de sida qu'à des cas de tuberculose des points de vue de l'âge et du sexe et étaient plus souvent originaires de pays où le sida est endémique que les cas qui n'étaient pas aussi atteints de tuberculose. Les cas de co-infection étaient proportionnellement moins nombreux à signaler des comportements homosexuels ou bisexuels que les cas atteints de sida uniquement. Les données du Québec indiquent que la tuberculose a été observée chez 5,2 % des cas de sida âgés de 15 ans et plus déclarés entre 1979 et 1996. Une analyse multivariée a montré que les cas de sida nés dans des pays où le sida est endémique tels les Caraïbes, l'Afrique sub-saharienne et d'autres régions en développement, étaient proportionnellement beaucoup plus nombreux à être atteints de tuberculose que ceux qui sont nés au Canada[11].

Pour ce qui est des autres facteurs de risque, on a découvert qu'entre 1990 et 1994 beaucoup plus d'utilisateurs de drogues injectables, d'Autochtones et de femmes étaient atteints de tuberculose associée au VIH en Colombie-Britannique que pendant la période de 1984 à 1990[12].

Résistance aux médicaments

L'émergence de plus en plus fréquente de souches de bacilles tuberculeux résistantes aux médicaments soulève des inquiétudes à l'échelle mondiale et menace de faire obstacle aux activités de prévention et de lutte antituberculeuse dans tous les pays[13]. Une étude conjointe réalisée par l'Organisation mondiale de la santé et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires a trouvé des souches résistantes aux médicaments dans tous les pays étudiés[14,15]. Au Canada, une enquête nationale réalisée en 1993-1994 a permis d'établir que 8,7 % des cas étaient résistants à au moins un des antituberculeux courants et que 0,6 % étaient des cas de tuberculose multirésistante (définie comme la résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine). Plus récemment, un système national de surveillance en laboratoire a déterminé que 11,8 % de tous les isolats soumis en 1998 étaient résistants à au moins un des antituberculeux de première ligne et que 1,2 % étaient multirésistants[16].

Conclusion

L'absence de baisse de la morbidité due à la tuberculose depuis quelques années et la concentration des cas dans des groupes définis par leur région géographique et leurs caractéristiques démographiques sont des réalités épidémiologiques dont il faut tenir compte dans les stratégies de prévention, de lutte et d'élimination, tant à l'échelle nationale qu'au niveau des provinces et territoires. Si la proportion des cas de tuberculose résistante survenant chez des personnes nées à l'étranger continue d'augmenter au Canada et dans les autres pays industrialisés, la demande de programmes de lutte antituberculeuse, de surveillance accrue de la maladie chez les immigrants et les réfugiés et de traitement ciblé de la tuberculose-infection se fera de plus en plus pressante. De même, vu la baisse limitée de l'incidence de la tuberculose dans les populations autochtones du Canada, en particulier dans les provinces des Prairies et les territoires, il faudra prendre des mesures énergiques et novatrices tout en respectant l'autonomie croissante des communautés autochtones. Si l'infection à VIH devait progresser de façon importante dans les populations canadiennes à risque de tuberculose, elle contribuerait à maintenir l'incidence de la tuberculose au Canada.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Penny Nault, gestionnaire de la base de données à la Division de la lutte antituberculeuse du LLCM, pour l'aide qu'elle a apportée à l'analyse des données nationales sur la tuberculose et le personnel des programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse de leur participation au Système national de déclaration de la tuberculose.

Références

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, et coll. *Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country*. JAMA 1999;282:677-86.
2. Santé Canada. *Compte rendu de la Conférence nationale de concertation sur la tuberculose, décembre 3-5, 1997*. RMTC (supplément) 1998;24S2.
3. Njoo H. *Tuberculosis — a re-emerging public health threat in Canada*. Can J Infect Dis 1998;9(5):273-5.
4. Santé Canada. *La tuberculose au Canada, 1998*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2000 (sous presse).
5. British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tuberculosis among immigrants related to length of residence in England and Wales*. Br Med J 1975;3:698-9.
6. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et coll. *Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States*. JAMA 1997;278:304-7.
7. Long R, Njoo H, Hershfield E. *Tuberculosis: 3. Epidemiology of the disease in Canada*. Can Med Assoc J 1999;160(8):1185-90.
8. WHO. *WHO Report on the global tuberculosis epidemic1998*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1998.
9. Archibald C, Yan P, Njoo H, et coll. *HIV and TB coinfection in Canada: the view through the AIDS window*. Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Ottawa, May 1997. Can J Infect Dis 1997;8 (Suppl B):28A, #222.
10. Alexander D. *Epidemiology of AIDS/TB coinfection in Ontario — 1990 to 1995*. Public Health Epidemiol Rep Ont 1997;8(4):94-8.
11. Brassard P, Remis RS. *Tuberculosis among reported AIDS cases in Quebec*. Can Med Assoc J 1999;160:1838-42.
12. Blenkush MF, Kosela-Korzeniewska M, Elwood RK, et coll. *HIV related tuberculosis in British Columbia: indications of a rise in prevalence and a change in risk groups*. Clin Invest Med 1996;19:271-78.
13. Snider DE, Castro KG. *The global threat of drug-resistant tuberculosis*. N Engl J Med 1998;338:1689-90.
14. Global Tuberculosis Programme. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1997 (WHO/TB/97.229).
15. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et coll. *Global surveillance for anti-tuberculosis-drug resistance, 1994-1997*. N Engl J Med 1998;338:1641-9.
16. Santé Canada. *La tuberculose, 1998*. Résultats des épreuves de sensibilité déclarés au Système de surveillance du Réseau canadien des laboratoires de tuberculose. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1999.

Partie II

Aspects médicaux de la tuberculose

Chapitre II-A

Les aspects bactériologiques de la tuberculose et des mycobactérioses

Les mycobactéries sont des bâtonnets fins, souvent légèrement incurvés. À l'intérieur du genre *Mycobacterium*, la taille varie selon l'espèce et se situe habituellement entre 1 et 4 µm de long sur 0,3 à 0,6 µm de large. Certains rares isolats peuvent être filamenteux et ramifiés. Les mycobactéries sont aérobies, immobiles et asporulées. La paroi cellulaire a une structure analogue à celle des organismes Gram-positifs mais a une teneur plus élevée en lipides. Ces lipides sont essentiellement des acides mycoliques, qui sont des acides gras à longue chaîne, ce qui les rend difficilement colorables. Pour y arriver, il faut utiliser des colorants plus concentrés ou effectuer la coloration à chaud et il est difficile d'éliminer le colorant. Étant donné que ces organismes retiennent le colorant malgré l'action combinée d'acides et de l'alcool, on les appelle bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR)[1,2].

Les mycobactéries sont présentes dans une grande variété d'environnements. Plusieurs sont pathogènes uniquement pour les humains alors que d'autres sont pathogènes pour les animaux et peuvent causer des infections opportunistes chez la personne humaine. De nombreuses espèces vivent dans le sol.

Le genre *Mycobacterium* est le seul de la famille des *Mycobacteriacae*. Le complexe *M. tuberculosis* comprend un groupe d'espèces étroitement liées : *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum* et *M. microti*. Les trois premières espèces sont pathogènes pour les humains alors que *M. microti* est pathogène pour les petits rongeurs. Certains chercheurs ont avancé l'hypothèse que *M. tuberculosis* aurait évolué à partir de *M. bovis* dans un passé lointain, à l'époque où les humains avaient des contacts plus étroits avec le bétail domestique. *M. africanum* cause la tuberculose en Afrique et semble être une espèce intermédiaire entre *M. tuberculosis* et *M. bovis*. La souche Bacille Calmette-Guérin (BCG) est dérivée de *M. bovis* et est incluse dans le complexe *M. tuberculosis*. Un grand nombre des techniques

d'identification modernes permettent d'identifier les isolats jusqu'au niveau du complexe *M. tuberculosis*, et il faut avoir recours à des techniques plus poussées pour identifier l'espèce.

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) forment un groupe divers d'espèces, dont certaines peuvent être pathogènes, par exemple le complexe *M. avium*, et elles sont le plus souvent la cause d'infections opportunistes chez des hôtes qui ont un déficit immunitaire ou une maladie sous-jacente. Certaines espèces sont très rarement pathogènes, mais peuvent contaminer des cultures parce qu'elles sont souvent présentes dans l'environnement, c'est le cas notamment de *M. gordonae*. Les MNT peuvent être subdivisées en deux groupes : les mycobactéries à croissance rapide et les mycobactéries à croissance lente. Le terme « rapide » est relatif, étant donné que lorsqu'ils sont repiqués dans un milieu de culture solide, ces organismes croissent en une semaine comparativement aux 2 ou 3 semaines ou même plus qui sont habituellement requises. Les mycobactéries à croissance rapide peuvent mettre des semaines à croître à partir d'échantillons cliniques. Les exigences pour la culture des MNT sont variables, et certaines espèces sont difficiles à cultiver et exigent un milieu enrichi en hémine ou en mycobactine. Les températures de croissance optimales varient entre 30 °C et 45 °C. Enfin, certaines espèces de mycobactéries, par exemple *M. leprae*, n'ont jamais été cultivées *in vitro* en milieu acellulaire[2].

Échantillons

Généralités

Il est important d'obtenir des échantillons de haute qualité qui sont exempts de flore contaminante. *M. tuberculosis* a un temps de génération, c'est-à-dire le temps requis pour la division cellulaire, de 16 à 18 heures dans des conditions optimales, car le milieu de culture est rapidement envahi par une flore bactérienne dont le temps de génération se mesure en minutes.

Les travailleurs de la santé pourraient risquer de contracter l'infection lorsqu'ils effectuent des prélèvements, et il est important de réduire ce risque au minimum en prélevant les échantillons dans un environnement approprié.

Il faut que les échantillons envoyés au laboratoire pour culture mycobactérienne soient étiquetés convenablement et accompagnés d'une demande d'analyse bien remplie sur laquelle figurent les renseignements d'identification du patient (par exemple, nom, date de naissance, numéro d'assurance-maladie). Le nom, l'adresse et, si possible, le numéro de téléphone du médecin qui a demandé la culture devraient également être inscrits sur le formulaire. La nature de l'échantillon, la date et l'heure du prélèvement et les autres renseignements cliniques qui pourraient être pertinents, par exemple l'usage d'une chimiothérapie antituberculeuse, devraient être indiqués.

Pour obtenir des instructions pour le prélèvement d'échantillons spécifiques, veuillez consulter le chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie.

Transport des échantillons

Il faut expédier les échantillons au laboratoire sans délai afin d'éviter la multiplication excessive de la flore contaminante. S'il est impossible de les traiter dans l'heure, il faut les placer au réfrigérateur à 4 °C et les traiter dans les 24 heures. Il ne faut pas congeler les échantillons.

Traitement en laboratoire

À leur arrivée au laboratoire, les contenants d'échantillons doivent être en bon état, propres, étiquetés et identifiés correctement. De plus, ils ne doivent pas avoir fui. Après avoir été enregistrés, les échantillons provenant de sites non stériles doivent être décontaminés et concentrés. Les méthodes de décontamination diffèrent dans leur efficacité pour différentes espèces de micro-organismes susceptibles de contaminer l'échantillon, et on peut utiliser des méthodes particulières dans certaines circonstances. Par exemple, pour les patients atteints de fibrose kystique, on peut utiliser une méthode de décontamination faisant appel à l'acide oxalique pour éliminer *Pseudomonas aeruginosa*. Il est courant d'utiliser un agent mucolytique pour les échantillons d'expectorations afin de libérer les mycobactéries retenues dans les filaments de mucus. La méthode de décontamination la plus courante utilise la n-acétyl-L-cystéine (NALC)/hydroxyde de sodium. S'il est vrai que cette opération permet de réduire la flore contaminante, elle réduit également le nombre de mycobactéries viables dans l'échantillon, c'est pourquoi il faut procéder avec soin en accordant une attention particulière à la concentration de la solution décontaminante et à la durée de l'exposition. Après neutralisation avec l'hydroxyde de sodium, il faut concentrer les échantillons par centrifugation. Il faudrait utiliser une force centrifuge relative de 3000x g ou de préférence 3800x g pendant au moins 15 minutes à 4 °C[3].

La plupart des laboratoires décontaminent et concentrent les échantillons avant de réaliser les frottis pour examen microscopique. Les frottis réalisés directement à partir des échantillons cliniques sont utiles lorsqu'on s'attend à trouver de grandes quantités de bacilles, par exemple, en présence d'une tuberculose cavitaire, mais ils sont moins sensibles que les frottis préparés à partir de matériel concentré.

Les frottis sont colorés à l'auramine ou à l'auramine-rhodamine. De nombreux laboratoires utilisent maintenant ces colorations exclusivement pour l'examen préliminaire des échantillons parce qu'elles sont rapides et que leur sensibilité est supérieure à celles des colorations de Zhiel-Neelsen (ZN) ou de Kinyoun. Ces colorations ne sont pas spécifiques et le matériel coloré devient fluorescent

sous les rayons ultraviolets. Il est important de ne pas les confondre avec les techniques d'immunofluorescence.

La proportion d'échantillons qui sont positifs au frottis dépend du type de patients dont proviennent les échantillons. Il faut au moins 10^4 bacilles/mL pour permettre la détection au moyen de la coloration à l'auramine et 10^5 bacilles/mL dans le cas des colorations classiques de ZN ou de Kinyoun. Un résultat négatif au frottis n'exclut pas un diagnostic de tuberculose, mais il s'agit d'un indicateur grossier du nombre de bacilles dans l'échantillon.

La spécificité de la coloration acido-alcoolo-résistante est élevée chez le technologue expérimenté. Cependant, divers organismes peuvent-être acido-alcoolo-résistants, y compris d'autres mycobactéries, Nocardia, Rhodococcus, Gordona, Tsukamurella, *Legionella micdadei* et des parasites de type coccidies comme Cryptosporidium, Cyclospora et Isospora. Certains de ces organismes peuvent être différenciés facilement par des méthodes morphologiques alors que d'autres diffèrent du point de vue de leur résistance à la décoloration. Les bactéries non tuberculeuses en particulier peuvent être difficiles sinon impossibles à distinguer de *M. tuberculosis* sur un frottis.

Culture des mycobactéries

L'introduction du système radiométrique BACTEC 460 de culture sur milieu liquide (Becton Dickinson) a révolutionné la culture de *M. tuberculosis* au début des années 80 et a réduit le délai de positivité de moitié par rapport à la culture sur milieu solide. Bien que le système radiométrique demeure le système de culture le plus rapide, un certain nombre de systèmes non radiométriques de culture sur milieu liquide ont été mis au point pour éviter l'usage de milieux marqués au carbone 14 radioactif. La sensibilité de ces systèmes est comparable à celle du système radiométrique. Les nouveaux systèmes englobent le Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) (Becton Dickinson)[4,5], qui peut être automatisé ou lu manuellement; le système MB/BacT (Organon-Teknika)[6,7]; et le BACTEC 9000 (Becton Dickinson)[8,9]. La détection est rendue possible par l'apparition d'une coloration ou d'une fluorescence par suite de la production de CO_2 ou de la consommation d'O_2. Ces systèmes donnent des résultats positifs après un temps d'incubation moyen de 11 à 18 jours. Le taux de contamination des cultures est plus élevé avec ces systèmes qu'avec le système radiométrique, ce qui peut réduire légèrement leur sensibilité. À l'instar du système radiométrique, les nouveaux systèmes de culture en bouillon sont habituellement utilisés en association avec un milieu solide afin d'offrir une sensibilité optimale.

Il existe toute une gamme de milieux solides pour la culture des mycobactéries, dont les milieux à base d'oeuf, comme le milieu de Löwenstein-Jensen (LJ), et les milieux gélosés, comme Middlebrook 7H10 et 7H11. L'addition d'antibiotiques à ces milieux améliore leur sélectivité, et l'enrichissement avec des facteurs nutritionnels permet la culture d'espèces difficiles. Les milieux solides sont

particulièrement utiles pour la détection de cultures mixtes et l'examen de la morphologie et de la pigmentation des colonies[3].

Les cultures où il y a une croissance sont d'abord examinées par microscopie après coloration de ZN ou Kinyoun. *M. tuberculosis* peut avoir une apparence allongée « en cordes », qui est attribuable au fait que les bacilles se multiplient en restant accolés les uns aux autres et en formant des amas. Les mycobactéries non tuberculeuses produisent rarement de tels amas. Il existe diverses méthodes d'identification rapide qui sont utilisées en clinique. L'identification biochimique au moyen des nitrates, de la niacine et de la catalase à 68 °C est requise uniquement dans des circonstances spéciales. La sonde d'acide nucléique est la méthode d'identification la plus utilisée au Canada[10]. Elle permet d'identifier les isolats appartenant au complexe *M. tuberculosis*. Il existe également des sondes pour le complexe *M. avium*, *M. gordonae* et *M. kansasii*. On peut aussi utiliser des techniques d'amplification pour différencier les espèces de *M. tuberculosis*. Le recours à la chromatographie liquide à haute performance permet l'identification de *M. tuberculosis* et de la plupart des espèces de mycobactéries non tuberculeuses. Le système radiométrique offre le test NAP (p-nitro-α-acétylamino-ß-hydroxypropiophénone), dans lequel le complexe *M. tuberculosis*, contrairement aux mycobactéries non tuberculeuses, est inhibé en présence du NAP. Cette épreuve exige une période d'incubation minimale de quatre jours, et de nombreuses autorités recommandent la confirmation des isolats[2].

Usage des tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN)

Les TAAN offrent une plus grande sensibilité de sorte qu'ils permettent de détecter de très petits nombres d'organismes en augmentant la quantité de leur acide nucléique ou le signal de la sonde. La détection de *M. tuberculosis* est une application idéale de ces techniques parce que leur culture est lente, coûteuse et exige des installations spécialisées en raison du risque biologique. Les méthodes d'amplification pourraient s'avérer rapides, relativement peu coûteuses et sûres et, parce qu'elles sont déjà couramment utilisées pour l'identification d'autres organismes, elles ne nécessitent pas des installations très spécialisées. Bien que ces tests soient hautement spécifiques, ils n'ont pas encore fait la preuve de leur sensibilité et ne peuvent donc pas remplacer les cultures. En outre, la culture restera indispensable, au moins dans un avenir prochain, pour la réalisation de l'antibiogramme, le typage et la production de bacilles en vue d'une étude plus poussée.

Un grand nombre de TAAN ont été évalués et analysés dans la littérature. Dans tous les cas, ils sont comparés à la culture, qui est en quelque sorte la méthode de référence, et dans de nombreuses études, ils sont évalués à la lumière des signes cliniques et du diagnostic. Nombre de ces études ont toutefois été critiquées en raison de l'absence de définition d'un cas positif. Pour interpréter les résultats de ces études, il faut aussi examiner la population chez qui ces échantillons sont recueillis. La proportion relative des échantillons positifs et négatifs au frottis varie d'une étude à l'autre, et la plupart des études sont

réalisées dans des populations où la prévalence de l'infection est élevée. Souvent, les valeurs prédictives publiées ne sont pas applicables aux populations canadiennes car les taux de prévalence sont différents. En outre, la plupart des études ont été réalisées avec des échantillons décontaminés et concentrés, et l'on ne sait pas si ce traitement est optimal lorsqu'on utilise des tests d'amplification[11]. Le tableau 1 donne un aperçu des méthodes d'amplification disponibles.

Le premier TAAN commercial à être utilisé pour les échantillons cliniques est l'amplification par la polymérase (PCR)[12-14]. Au début, les laboratoires utilisaient leurs propres méthodes, puis Roche a introduit la méthode Amplicor (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ), qui a par la suite été automatisée et est devenue COBAS-Amplicor. L'amplification a été utilisée tant pour l'ADN que l'ARN, pour encoder une variété de gènes différents. Les méthodes utilisées pour la préparation des échantillons sont également différentes d'une étude à l'autre. En 1996, Noordhoek et ses collaborateurs ont étudié la fiabilité de la PCR dans une étude multicentrique[15]. Cette étude a fait ressortir la nécessité d'une grande rigueur dans l'application de la technique, d'un contrôle serré de la qualité et d'une vérification continue de la compétence dans l'utilisation de ces méthodes.

La TMA (Transcription-Mediated Amplification) (GeneProbe, San Diego, Californie) est une autre méthode d'amplification commerciale qui a été largement utilisée[16,17]. La cible est le gène 16S rRNA et une sonde d'acide nucléique est utilisée pour la détection. Cette méthode présente l'avantage théorique qu'il y a plusieurs centaines de copies de la molécule cible dans chaque organisme individuel. La méthode a été modifiée depuis qu'elle a d'abord été élaborée pour augmenter le volume de l'échantillon, atténuer l'effet des inhibiteurs et simplifier la technique.

L'amplification par ligase (LCR) (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Ill.) dont la cible est le gène de l'antigène B peut également être utilisée pour tester les échantillons cliniques[18,19]. La relation entre la sensibilité et le nombre d'organismes présents a été étudiée plus attentivement pour cette méthode que pour les autres, et il a été établi que la sensibilité chutait à 44 % si moins de 500 bacilles étaient présents dans le volume testé.

Les tests d'amplification de l'acide nucléique sont un domaine qui évolue très rapidement et les méthodes et les techniques sont constamment améliorées. On peut donc s'attendre à ce que la sensibilité et la spécificité s'amélioreront dans l'avenir. Des chercheurs se sont penchés sur des méthodes d'amplification destinées à mesurer l'ARNm pour évaluer la viabilité des organismes dans un échantillon clinique[24]. Des méthodes de PCR rapides et des méthodes d'amplification par PCR spécifiques pour les différents genres sont maintenant en cours de développement. Il est probable que ces tests d'amplification auront des répercussions importantes sur les méthodes de travail dans les laboratoires de tuberculose au cours des quelques prochaines années.

Tableau 1
Tests d'amplification de l'acide nucléique

Méthode	Fabricant	Usage clinique	Sensibilité		Spécificité	Sujet à la présence d'inhibiteurs	Références choisies
			Frottis positif	Frottis négatif			
Amplification par la polymérase PCR	Roche	Oui	Élevée	Modérée	Élevée	Oui	14, 15, 16
TMA Amplification par l'entremise d'une transcription	GenProbe	Oui	Élevée	Modérée-élevée	Élevée	Oui	17, 18
Amplification par la ligase LCR	Abbott	Oui	Élevée	Modérée	Élevée	Oui	19, 20
Q B-réplicase	Genetrak	Non	Élevée	Élevée	Élevée	Non	21
Amplification par déplacement de brins	Becton Dickinson	Non	Élevée	—	—	—	22, 23, 24

Épreuves de sensibilité

La plupart des laboratoires de mycobactériologie effectuent des épreuves de sensibilité des organismes vis-à-vis des agents de première ligne (isoniazide, éthambutol, pyrazinamide, rifampicine et, à certains endroits, streptomycine), parce qu'il existe des méthodes pour ces agents qui donnent des résultats rapides, reproductibles et hautement prédictifs de l'activité *in vivo*. Les épreuves de sensibilité vis-à-vis des agents de deuxième ligne (amikacine, cyclosérine, capréomycine, clofazimine, éthionamide, kanamycine, ofloxacine et rifabutine) sont réalisées par les grands laboratoires de mycobactériologie qui offrent des services de référence[10] mais sont moins souvent requises.

Il faudrait mesurer la sensibilité aux antibiotiques de première ligne de tous les isolats initiaux de *M. tuberculosis* et des isolats de patients qui satisfont aux critères de l'échec thérapeutique. Les antibiogrammes pour les agents de deuxième ligne sont indiqués lorsqu'on est en présence d'un isolat résistant ou que les antibiotiques de première ligne ne sont pas tolérés par le patient.

La méthode la plus courante de mesure de la sensibilité aux antituberculeux est la méthode des proportions indirectes faisant appel à la technique radiométrique. La résistance est décelée par une croissance dans un milieu additionné d'antibiotique qui excède la croissance dans un tube sans antibiotique ensemencé avec 1 % de l'inoculum dans le tube contenant l'antibiotique. Cette technique est hautement reproductible, bien standardisée et largement disponible. La détermination de la sensibilité au pyrazinamide exige la modification du pH du milieu de culture et est techniquement plus exigeante[25].

Les études de sensibilité peuvent être réalisées dans des milieux solides, mais il faut attendre trois semaines avant que les résultats soient disponibles alors que les milieux liquides permettent souvent d'avoir les résultats en une semaine. L'avantage des méthodes qui utilisent un milieu solide est qu'elles peuvent indiquer le degré de résistance à un médicament.

Il est possible de réaliser un antibiogramme directement sur des échantillons dont le frottis est positif quand on souhaite obtenir les résultats plus rapidement. Ces épreuves peuvent être réalisées en milieux solides ou liquides. Bien que cette façon de procéder soit plus rapide, il est plus difficile d'estimer précisément l'inoculum qu'avec la technique conventionnelle, et le test peut être invalide en cas de contamination excessive de l'échantillon. Il est possible d'éliminer en partie les difficultés inhérentes à l'estimation de l'inoculum en l'ajustant en fonction du résultat du frottis et en réalisant le test avec plusieurs dilutions de l'échantillon.

Les méthodes utilisées pour la détermination de la sensibilité continuent d'évoluer et de fournir des résultats de plus en plus rapidement. Les recherches se poursuivent sur des méthodes qui font appel à la cytométrie de flux, aux gradients d'antibiotiques[26] et à d'autres techniques nouvelles. La détection

moléculaire de la résistance pourrait permettre de détecter rapidement des mécanismes de résistance connus. Étant donné que l'apparition de la résistance peut être attribuable à des changements relativement subtils du génome, la détection moléculaire pourrait s'avérer difficile. Dans le cas de la rifampicine, 95 % de la résistance a été imputée à des changements spécifiques survenus dans le gène *rpo*[27,28].

Typage

On peut avoir recours au typage des souches pour déterminer si elles sont identiques, apparentées ou non apparentées. Parce que les techniques de typage sont spécialisées, elles doivent être réalisées dans des laboratoires qui possèdent une expérience dans le domaine des techniques moléculaires. L'interprétation des résultats doit être effectuée par du personnel expérimenté et, les comparaisons avec d'autres isolats nécessitent parfois une analyse informatisée très complexe de bases de données d'empreintes d'ADN. Il importe d'interpréter les résultats à la lumière des données épidémiologiques, et le typage devrait toujours faire partie d'une approche intégrée d'une enquête. Il est surtout utile lorsqu'on fait enquête sur des cas où l'on soupçonne une contamination croisée d'échantillons et peut aider à identifier des sources ou des causes possibles de contamination[29,30]. De plus, le typage peut servir à investiguer des cas suspects de transmission nosocomiale, déterminer l'épidémiologie de souches résistantes aux médicaments et suivre leur développement et leur propagation. Il peut aussi aider à distinguer entre une rechute et une réinfection lorsque des patients qui ont été infectés dans le passé développent une tuberculose. À l'échelle d'une population, le typage peut permettre de réaliser des sondages nationaux ou régionaux et de faire enquête sur la transmission dans certains groupes définis.

Les principales méthodes de typage font appel aux acides nucléiques. La méthode la plus courante est le polymorphisme des fragments de restriction (RFLP), qui a recours à la séquence d'insertion, IS6110, comme marqueur pour la détection. Cette méthode de typage n'est pas fiable lorsque moins de cinq copies du marqueur sont présentes. Dans ces circonstances, il faut avoir recours à une autre méthode de typage. Le « spoligotyping » utilise la détection des régions d'espacement associées à des séquences répétées directes dans le génome pour établir un profil unique[31]. Cette méthode est moins efficace pour distinguer les souches que la méthode de typage IS6110.

Sécurité

La principale voie de transmission de l'infection à *M. tuberculosis* est la voie respiratoire, par l'inhalation de noyaux de gouttelettes. Au laboratoire, des aérosols peuvent être générés lors de la centrifugation, surtout en cas de bris ou de fuites des tubes, et lors du brassage vigoureux des cultures par passage au vortex, mélange, traitement aux ultrasons ou homogénéisation.

En raison du risque accru de tuberculose, il faut utiliser des installations de biosécurité de niveau 3 pour la manipulation des cultures de *M. tuberculosis* (bien que la manipulation des échantillons cliniques avant la mise en culture et la lecture des frottis puisse être effectuée dans des conditions de biosécurité de niveau 2). Ces installations spécialisées diffèrent des laboratoires conventionnels par leur accès contrôlé, leur normes rigoureuses en ce qui concerne la ventilation, l'usage de filtres HEPA et l'équipement de protection du personnel. Le lecteur trouvera une description détaillée des exigences relatives à un laboratoire de biosécurité de niveau 3 dans le document intitulé : Lignes directrices pour la biosécurité en laboratoire (Conseil de recherches médicales/ Santé Canada[32]). On recommande également de faire subir des tests de dépistage réguliers à tout le personnel qui est appelé à manipuler des échantillons potentiellement infectieux ou qui risque d'être exposé à la tuberculose d'une quelque autre façon.

Assurance de la qualité au laboratoire de mycobactériologie

À l'instar de tous les autres laboratoires, le laboratoire de mycobactériologie doit accorder une place importante à l'assurance de la qualité. La rapidité, la sécurité et l'exactitude sont des éléments importants d'un rendement qualitatif élevé dans un laboratoire de mycobactériologie. Il est possible de veiller au maintien de normes élevées en procédant à un contrôle étroit de la qualité, en participant aux programmes de vérification de la compétence et en faisant en sorte qu'il existe une atmosphère propice à l'amélioration de la qualité.

Les laboratoires devraient participer à des systèmes externes de vérification de la compétence afin que leurs résultats d'analyses d'échantillons-types puissent être comparés à ceux d'autres laboratoires. Les activités de vérification de la compétence doivent être adaptées aux types de services fournis. Ces enquêtes permettent de garantir la qualité des services de laboratoire en plus d'être des outils éducatifs. Il faut examiner les résultats rapidement et donner suite lorsque les résultats sont erronés pour déterminer la cause de l'erreur et documenter et évaluer les mesures correctives afin de démontrer leur efficacité.

Il devrait y avoir un programme de contrôle de la qualité pour faire en sorte que les contrôles produisent les résultats escomptés et que les instruments fonctionnent à l'intérieur des tolérances acceptables.

Le laboratoire devrait fournir des instructions pour le prélèvement et le transport des échantillons et indiquer clairement quels échantillons sont acceptables et lesquels ne le sont pas. Le processus d'enregistrement devrait faire en sorte que les échantillons soient identifiés clairement et que les résultats soient transmis au médecin traitant du patient et, s'il y a lieu, au service de santé publique. Les milieux de culture peuvent être préparés au laboratoire ou achetés, mais ils doivent satisfaire aux exigences de contrôle de la qualité en ce qui concerne la stérilité, la capacité de soutenir la croissance de même que l'inhibition de la contamination.

Le personnel doit avoir la formation et l'expérience nécessaires pour travailler au laboratoire de mycobactériologie. Il devrait exister un manuel détaillé de procédures. Le laboratoire doit traiter un nombre minimal d'échantillons pour maintenir sa compétence dans le domaine. Les Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta et la American Thoracic Society ont proposé que les laboratoires devraient lire au moins 10 à 15 frottis BAAR par semaine pour maintenir leur compétence[25].

Il faut soupçonner une contamination si le nombre de résultats positifs augmente de façon soudaine, surtout si les résultats ne concordent pas avec le tableau clinique ou si l'on observe un profil de résistance inhabituel. Il peut être nécessaire d'obtenir d'autres échantillons du patient pour résoudre le problème. Il faut suivre étroitement les taux d'isolement et avoir recours à des échantillons témoins pour évaluer l'efficacité des méthodes de décontamination. Une décontamination excessivement rigoureuse pourrait faire chuter les taux de positivité alors que les taux de contamination peuvent augmenter si la décontamination a été inefficace. La relation entre la positivité du frottis et la positivité de la culture doit être surveillée. En effet, un nombre excessif de frottis positifs peut indiquer une contamination des réactifs alors qu'un trop grand nombre de cultures positives lorsque les frottis sont négatifs peut être un signe de contamination des cultures. Il faut prévoir des échantillons témoins positifs et négatifs avec chaque lot d'échantillons, et par mesure de prudence, les laboratoires pourraient placer les témoins positifs à la fin des lots de manière à prévenir la contamination croisée. Il importe de contrôler les délais d'exécution de sorte que, par exemple, les échantillons qui exigent plus de 14 jours pour la détection ou 7 jours pour l'identification après l'isolement fassent l'objet d'un suivi visant à déterminer la cause du retard. De manière générale, les résultats des épreuves de sensibilité aux médicaments de première ligne devraient être disponibles dans les 30 jours suivant l'expédition des échantillons.

Circonstances particulières

Patients atteints de fibrose kystique

Les cultures de mycobactéries demandées pour les patients atteints de fibrose kystique peuvent présenter certains problèmes de contamination en raison des différences dans la flore bactérienne. Il arrive souvent que les expectorations des patients atteints de fibrose kystique contiennent des bacilles Gram négatifs non fermenteurs qui peuvent ne pas être éliminés au moyen des techniques courantes de décontamination. On peut alors utiliser d'autres méthodes, par exemple l'acide oxalique[3]. En outre, les voies respiratoires de ce groupe de patients peuvent être colonisées ou infectées par des mycobactéries non tuberculeuses. La mise en culture d'une série d'échantillons peut faciliter l'interprétation de la signification de ces isolats. La signification des résultats des cultures doit être

déterminée avec l'aide d'un médecin qui a de l'expérience dans la prise en charge et le traitement des patients atteints de fibrose kystique.

Infection à VIH

Les mycobactérioses sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH. La tuberculose est un marqueur courant des premiers stades du déficit immunitaire qui est observé dans l'infection à VIH, et c'est pourquoi il est recommandé de faire subir un test de détection du VIH à toute personne atteinte de tuberculose. Aux stades plus avancés de la maladie, des hémocultures pour déterminer la présence d'une infection par des mycobactéries, en particulier le complexe *M. avium*, sont utiles. Les médecins qui demandent des hémocultures chez ces patients devraient communiquer avec leur laboratoire pour obtenir des milieux de culture spécialisés pour la détection des mycobactéries.

Tuberculose multirésistante

Les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* sont assujetties aux mêmes épreuves de laboratoire que les autres souches, mais elles pourraient croître plus lentement et, de plus, elles doivent habituellement subir des épreuves de sensibilité aux médicaments de deuxième ligne. Si l'on soupçonne qu'une souche est multirésistante, il importe de l'indiquer au laboratoire, car il pourrait être souhaitable de faire appel rapidement à un laboratoire de référence qui possède de l'expérience dans l'analyse de ces souches pour accélérer le processus.

Remerciement

L'auteur tient à remercier le docteur Jim Talbot pour son examen minutieux du text.

Références

1. *Aspects bactériologiques de l'infection mycobactérienne*. Dans : Comité des normes (Tuberculose), Société canadienne de thoracologie : Normes canadiennes de traitement de la tuberculose, 4e édition. Ottawa : Association pulmonaire du Canada, 1996, pp 5-15.
2. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium*. Dans : Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, eds. *Manual of clinical microbiology*, 7e édition. ASM Press, Washington, DC, 1999, 399-437.
3. Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA, et coll. Dans : Weissfeld AS éd. *Cumitech 16A: Laboratory diagnosis of the mycobacterioses*. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1994.

4. Badak FZ, Kiska DL, Setterquist S, et coll. *Comparison of mycobacteria growth indicator tube with BACTEC 460 for detection and recovery of mycobacteria from clinical specimens*. J Clin Microbiol 1996;34:2236-9.

5. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et coll. *Multi-centre evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria*. J Clin Microbiol 1999;37:748-52.

6. Brunello F, Favari F, Fontana R. *Comparison of the MB/BacT and BACTEC 460 TB systems for recovery of mycobacteria from various clinical specimens*. J Clin Microbiol 1999;37:1206-9.

7. Benjamin WH Jr, Waites KB, Beverly A, et coll. *Comparison of the MB/BacT system with a revised antibiotic supplement kit to the BACTEC 460 system for detection of mycobacteria in clinical specimens*. J Clin Microbiol 1998;36:3234-8.

8. Pfyffer GE, Cieslak CC, Welschar HM, et coll. *Rapid detection of mycobacteria in clinical specimens by using the automated BACTEC 9000 MB system and comparison with radiometric and solid culture systems*. J Clin Microbiol 1997;35:2229-34.

9. van Griethuysen AJ, Jansz AR, Buiting AGM. *Comparison of fluorescent BACTEC 9000 MB system, Septi-Chek AFB system and Lowenstein-Jensen medium for detection of* ***Mycobacterium tuberculosis***. J Clin Microbiol 1996;34:2391-4.

10. Laszlo A. *Tuberculosis: 7 Laboratory aspects of diagnosis*. Can Med Assoc J 1999;160:1725-9.

11. Desjardin LE, Perkins MD, Teixeira L, et coll. *Alkaline decontamination of sputum specimen adversely affects stability of mycobacterial mRNA*. J Clin Microbiol 1996;34:2435-9.

12. Rajalahti I, Vuorinen P, Nieminen MM, et coll. *Detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *complex in sputum specimens by the automated Roche Cobas amplicor* ***Mycobacterium tuberculosis*** *test*. J Clin Microbiol 1998;36:975-8.

13. Reischl U, Lehn N, Wolf H, et coll. *Clinical evaluation of the automated Cobas AMPLICOR MTB assay for testing respiratory and non respiratory specimens*. J Clin Microbiol 1998;36:2853-60.

14. Eing BR, Becker A, Sohns A, et coll. *Comparison of Roche Cobas amplicor* ***Mycobacterium tuberculosis*** *assay with in-house PCR and culture for detection of* ***M. tuberculosis***. J Clin Microbiol 1998;36:2023-9.

15. Noordhoek GT, van Embden JDA, Kolk AHJ. *Reliability of nucleic acid amplification for detection of* ***Mycobacterium tuberculosis****: An international collaborative quality control study among thirty laboratories*. J Clin Microbiol 1996;34:2522-5.

16. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena C, et coll. *Clinical evaluation of the Gen-Probe amplified direct test for the detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *complex organisms in cerebrospinal fluid*. J Clin Microbiol 1998;36:2191-4.

17. Piersimoni C, Callegaro A, Scarparo C, et coll. *Comparative evaluation of the new GenProbe* ***Mycobacterium tuberculosis*** *amplified direct test and the semi-automated Abbott LCX* ***Mycobacterium tuberculosis*** *assay for direct detection of*

Mycobacterium tuberculosis *complex in respiratory and extrapulmonary specimens.* J Clin Microbiol 1998;36:3601-4.

18. Tortoli E, Lavinia F, Simonetti MT. *Evaluation of a commercial ligase chain reaction kit (Abbott LCx) for direct detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in pulmonary and extra pulmonary specimens.* J Clin Microbiol 1997;35:2424-6.

19. Garrino MG, Glupczynski Y, Degraux J, et coll. *Evaluation of the Abbott LCx* ***Mycobacterium tuberculosis*** *assay for direct detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *complex in human samples.* J Clin Microbiol 1999;37:229-32.

20. An Q, Buxton D, Hendricks A, et coll. *Comparison of amplified Qb replicase and PCR assays for detection of* ***Mycobacterium tuberculosis***. J Clin Microbiol 1995;33:860-7.

21. Bergmann JS, Woods GL. *Clinical evaluation of the BDProbeTec strand displacement amplification assay for rapid diagnosis of tuberculosis.* J Clin Microbiol 1998;36:2766-8.

22. Down JA, O'Connell MA, Dey MS, et coll. *Detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in respiratory specimens by strand displacement amplification of DNA.* J Clin Microbiol 1996;34:860-5.

23. Pfyffer GE, Funke-Kissling P, Rundler E, et coll. *Performance characteristics of the BD ProbeTec system for direct detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *complex in respiratory specimens.* J Clin Microbiol 1999;37:137-40.

24. Hellyer TJ, Desjardin LE, Hehman GL, et coll. *Quantitative analysis of mRNA as a marker for viability of* ***Mycobacterium tuberculosis***. J Clin Microbiol 1999;37:290-5.

25. Clinical mycobacteriology. Dans : Heifets LB, éd. *Clinics in laboratory medicine*. W.B. Saunders Co., Philadelphia PA. 1996.

26. Wanger A, Mills K. *Testing of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *susceptibility to ethambutol, isoniazid, rifampin, and streptomycin by using E-test.* J Clin Microbiol 1996;34:1672-6.

27. Watterson SA, Wilson SM, Yates MD, et coll. *Comparison of three molecular assays for rapid detection of rifampin resistance in* ***Mycobacterium tuberculosis***. J Clin Microbiol 1998;36:1969-73.

28. Nachamkin I, Kang C, Weinstein MP. *Detection of resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in clinical isolates of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *by molecular methods.* Clin Inf Dis 1997;24:894-900.

29. Braden CR, Templeton GI, Stead WW, et coll. *Retrospective detection of laboratory cross contamination of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *cultures with use of DNA fingerprint analysis.* Clin Inf Dis 1997;24:35-40.

30. de C Ramos M, Soini H, Roscanni GC, et coll. *Extensive cross contamination of specimens with* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in a reference laboratory.* J Clin Microbiol 1999;37:916-9.

31. Goguet de la Salmoniere YO, Li HM, Torrea G, et coll. *Evaluation of spoligotyping in a study of the transmission of* ***Mycobacterium tuberculosis***. J Clin Microbiol 1997;35:2210-4.

32. Kennedy ME, éd. *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire, 2e* édition. Santé Canada, 1996.

Chapitre II-B

La transmission et la pathogenèse de la tuberculose

Transmission

La tuberculose est causée par des mycobactéries qui appartiennent au complexe *M. tuberculosis*. L'infection est acquise le plus souvent par l'inhalation et, dans de rares cas, par l'ingestion et l'inoculation percutanée (accident en milieu hospitalier ou en laboratoire). La tuberculose bovine, qui dans le passé était causée par l'ingestion de lait contaminé (non pasteurisé) et qui atteignait généralement les amygdales et les intestins, a été en grande partie éradiquée grâce au dépistage de la maladie chez le bétail et à la destruction subséquente des bêtes infectées. Des cas sporadiques pourraient survenir chez des personnes exposées à des animaux infectés, par exemple, des travailleurs d'abattoirs, des vétérinaires et des personnes manipulant du gibier. Les immigrants peuvent être porteurs de *M. bovis* et l'on observe parfois une réactivation de cet organisme chez des personnes âgées qui ont contracté cette infection à l'époque où elle était transmise par le lait.

Les humains sont le réservoir de *M. tuberculosis*. Les animaux peuvent être infectés, mais ils sont rarement la source de l'infection. Celle-ci est transmise presque exclusivement par voie aérienne par de minuscules gouttelettes d'eau qui deviennent de plus en plus petites en s'évaporant, ce qui crée des « noyaux de gouttelettes ». Ces noyaux de gouttelettes sont produits par des manoeuvres expiratoires forcées comme la toux, les éternuements, le chant et la pratique d'un instrument à vent. Certaines interventions comme la bronchoscopie, l'autopsie et même le lavage des abcès tuberculeux peuvent également produire des aérosols infectieux. Les aérosols se déposent extrêmement lentement (0,5 mm par seconde), ce qui leur permet d'être transportés par un courant d'air dans les conduits ou une cage d'ascenseur, à grande distance de la source d'infection. Elles ne sont pas filtrées par un simple masque fait de gaze ou interceptées

quand la personne infectée se couvre la bouche et le nez pour tousser. Les grosses particules se déposent rapidement et peuvent ne pas être inhalées ou, si elles le sont, elles sont emprisonnées dans le mucus qui tapisse les voies respiratoires supérieures. Si le bacille tuberculeux atteint la trachée et les bronches, il est généralement refoulé dans le larynx par l'activité ciliaire et par la toux, puis il est dégluti.

Pour des raisons pratiques, seuls les noyaux de gouttelettes dont la taille se situe entre 1 et 5 microns et contenant chacun de 1 à 3 bacilles atteignent les cavités terminales ou alvéoles. Dans la plupart des cas, on croit qu'un seul noyau suffit pour causer l'infection chez l'hôte. Les bacilles tuberculeux qui se trouvent sur des vecteurs passifs (lingerie, meubles, livres, planchers) ne représentent pas une source importante d'infection; en effet, la plupart meurent rapidement sous l'effet de séchage, de la chaleur ou de la lumière solaire[1-7].

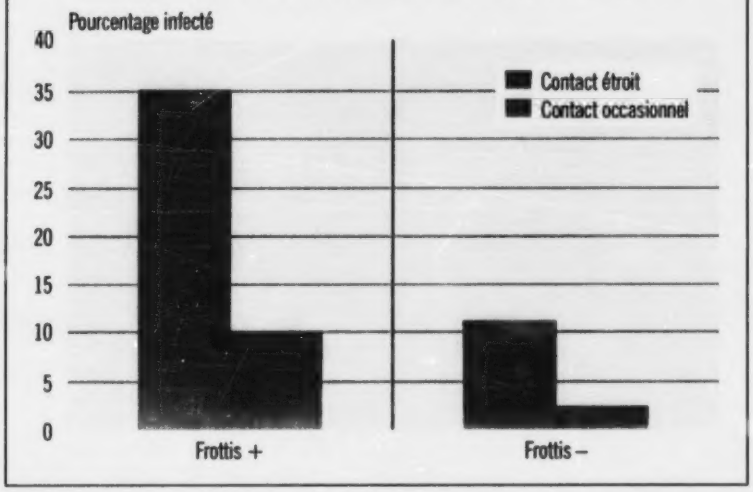
Le taux de transmission peut être mesuré par le pourcentage de contacts étroits (familiaux et autres) chez qui l'on peut observer un virage de la réaction tuberculinique ou chez qui la tuberculose-maladie évolutive s'est développée. Le pourcentage dépendra du nombre de noyaux de gouttelettes infectieux par volume d'air (densité des particules infectieuses) et de la durée de l'exposition d'une personne susceptible. Dans le passé, les profils de sensibilité aux antibiotiques et la lysotypie ont aidé à confirmer la transmission entre le cas d'origine et le contact. Plus récemment, les empreintes génétiques par analyse des polymorphismes de taille des fragments de restriction (RFLP) ont beaucoup amélioré l'identification de cette relation[8].

Caractéristiques des patients qui déterminent le nombre de noyaux de gouttelettes infectieux par volume d'air

Pour que la transmission de l'infection puisse avoir lieu, un patient atteint de tuberculose doit être en mesure de produire des aérosols infectieux. Ce facteur limite le potentiel de transmission, en principe, aux personnes atteintes de tuberculose des voies respiratoires. En outre, parmi les personnes atteintes de tuberculose des voies respiratoires, toutes ne peuvent pas transmettre l'infection de façon aussi efficace.

1. ***Présence de bacilles viables dans les expectorations du cas source.*** Les patients dont les frottis des expectorations sont positifs pour des bacilles acido-alcoolo-résistants ont au moins 5 000 organismes par millilitre d'expectoration[9]et infectent un grand nombre de leurs contacts étroits, alors que ceux dont le frottis est négatif mais la culture est positive infectent beaucoup moins de contacts[10-12], mais il importe de signaler que cela n'est vrai qu'au moment où l'observation est faite (figure 1). Dans un rapport récent, le taux de transmission comparatif des patients ayant un frottis négatif par rapport à ceux qui avaient un frottis positif a été calculé à 0,22, ce qui représente 17 % de toutes les transmissions[13]. Outre la plus grande contagiosité des cas dont le frottis est positif, il a été établi que le risque de

Figure 1
Contagiosité de la tuberculose selon le statut bactériologique et la proximité du cas source. Données tirées de la référence 12.



tuberculose-maladie est plus élevé chez les personnes infectées par un patient dont le frottis était positif que chez celles infectées par un patient dont le frottis était négatif. Dans une étude, plus d'un tiers des enfants ayant eu des contacts étroits avec des patients dont le frottis était positif et ayant contracté l'infection de ceux-ci ont développé la maladie. En contrepartie, seulement 18 % des enfants ayant eu des contacts comparables avec des patients dont le frottis était négatifs et infectés par ceux-ci ont développé une tuberculose évolutive[12]. En outre, de nouvelles données donnent à entendre que certaines souches de *M. tuberculosis* seraient plus facilement transmissibles que d'autres[14].

2. ***Production d'aérosols infectieux par la toux ou d'autres mécanismes.*** On a évalué l'infectiosité des gouttelettes produites par les patients dont les frottis étaient positifs en pulvérisant artificiellement des expectorations et en exposant des cobayes à une « dose standard ». Ces travaux, réalisés par Riley et ses collègues[15], ont montré qu'il y avait de grandes différences dans l'infectiosité des aérosols d'expectorations. Ainsi, si des patients semblent avoir un nombre équivalent de bacilles dans leurs expectorations, il reste que les caractéristiques physiques et chimiques de certaines expectorations peuvent mieux se prêter que d'autres à la production de grands nombres de noyaux de gouttelettes. De plus, le nombre d'organismes mis en suspension dans l'air par un patient dépend de son efficacité en tant que « pulvérisateur », ce qui, en retour, est lié à la force et la vigueur de la toux ainsi qu'à la forme de la bouche et des voies respiratoires supérieures

pendant la toux. Des expectorations épaisses renfermant des amas de bacilles ne produisent pas autant de particules infectieuses que des expectorations plus liquides contenant des organismes plus dispersés.

Pendant la respiration normale, le nombre de particules infectieuses produites par les personnes malades est très faible, mais une quinte de toux peut produire jusqu'à 3 500 particules infectieuses, nombre qui équivaut à ce qui est produit par une personne parlant normalement pendant 5 minutes[16,17].

Selon une étude réalisée par Styblo et ses collaborateurs[18], la durée de la toux au moment du diagnostic pouvait être déterminée chez 430 patients dont le frottis était positif. En effet, 30 % d'entre eux toussaient depuis 1 mois ou moins, 60 %, depuis moins de 2 mois et 84 %, depuis moins de 6 mois.

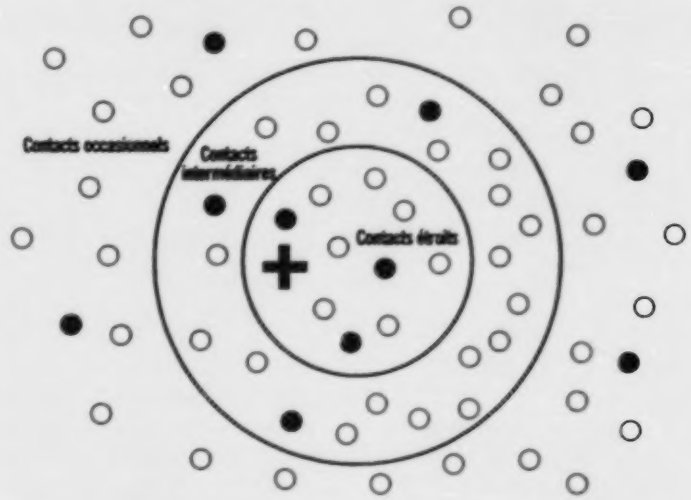
Enfin, la présence d'antimicrobiens dans les expectorations peut également avoir une influence sur la survie des organismes et, partant, sur leur infectiosité une fois pulvérisés[19].

Facteurs environnementaux qui déterminent le nombre de noyaux de gouttelettes par volume d'air

1. ***Circulation d'air et ventilation.*** Pour un nombre défini de bacilles tuberculeux expulsés dans l'air, le volume d'air dans lequel les bacilles sont expulsés détermine la probabilité qu'une personne réceptive respirant cet air contracte l'infection. Parmi les facteurs qui font que la concentration de bacilles viables est élevée dans l'air inhalé par le sujet contact figurent le fait d'être à l'intérieur, une mauvaise ventilation ou la recirculation de l'air et un mauvais accès à la lumière naturelle (rayons ultraviolets). La ventilation dilue de façon considérable la concentration de noyaux de gouttelettes infectieux; un renouvellement d'air à l'heure (un volume d'air frais égal au volume de la pièce chaque heure) réduira la concentration de 67 % en une heure, alors qu'un débit de six renouvellements d'air à l'heure réduira la concentration de plus de 99 % pendant la même période[20].

   S'il est vrai que la probabilité de contracter une infection par suite d'un contact avec une source infectieuse diminue avec la durée et la distance du contact de la source, le nombre absolu de contacts occasionnels qu'un cas infectieux peut infecter pourrait dépasser le nombre de contacts étroits infectés. Comme l'explique Rieder, cela se produit quand le nombre de contacts occasionnels d'un cas infectieux dépasse largement le nombre de contacts étroits réceptifs[21]. Ce phénomène est illustré de façon schématique à la figure 2, qui montre que la probabilité de contracter l'infection par les contacts les plus étroits qui font partie du cercle primaire s'établissait à 3 sur 10, dans le cercle suivant, elle était de 3 sur 20, et qu'elle était bien inférieure dans le cas des contacts occasionnels qui se trouvaient au-delà

Figure 2
Exemple du risque d'infection parmi les contacts étroits (cercle intérieur), les contacts intermédiaires (cercle extérieur) et les contacts occasionnels. Le cas index est indiqué par une croix, les contacts infectés par des cercles pleins et les contacts non infectés par des cercles vides. La figure est tirée de la référence 21.



des deux premiers cercles[21]. Le nombre absolu de personnes infectées en dehors des contacts les plus étroits dépassait toutefois le nombre parmi les contacts étroits.

2. ***Proximité du cas source.*** La proximité du cas source ou de l'air extrait de la chambre où se trouvait le cas d'origine est également un déterminant important de la transmission. À cet égard, il importe de se rappeler que les humains sont foncièrement des êtres sociaux; les enfants (hôtes réceptifs) vivent avec leurs parents pendant des périodes prolongées, ce qui offre de nombreuses occasions de transmission si un ou l'autre des parents est atteint d'une maladie respiratoire évolutive.

Durée de l'exposition des personnes réceptives

En raison de la dilution de l'air infecté, la durée de l'exposition qui est nécessaire pour assurer la transmission est généralement prolongée (jours, mois et même années), et pourtant des cas anecdotiques et documentés ont permis de confirmer que des expositions aussi brèves que quelques secondes ou quelques minutes peuvent être suffisantes pour infecter un contact étroit. Cette éventualité

serait étayée par la forte proportion des cas évolutifs qui nient tout antécédent d'exposition.

L'idée reçue que la plupart des contacts étroits partageaient le domicile des personnes infectées est en voie d'être révisée. Dans de nombreuses grandes villes américaines, la transmission se produit surtout dans la population qui habite les quartiers centraux où l'on trouve un nombre important de sans-abri. En pareilles circonstances, il faudrait peut-être penser en termes de « lieux » de transmission[22], par exemple, les refuges, par opposition au domicile dans le sens classique du terme.

Réceptivité des personnes exposées

Les personnes qui n'ont jamais été exposées à *M. tuberculosis*, comme la plupart des travailleurs de la santé au Canada, risquent de contracter l'infection si elles sont exposées. Une tuberculose-infection antérieure, et particulièrement une infection qui a donné lieu à une tuberculose-maladie, confère une certaine protection contre la réinfection, au moins chez les personnes immunocompétentes. Mais cette protection n'est pas parfaite. Dans les régions de forte endémicité de l'Afrique du Sud, la réinfection des personnes immunocompétentes et l'évolution vers la maladie ont été documentées[23]. Ce phénomène a également été observé dans les populations des quartiers centraux des grandes villes où l'immunité pourrait être compromise par la toxicomanie et la malnutrition[24]. La perte de l'immunité à médiation cellulaire chez les personnes infectées par le VIH peut permettre la réinfection par une source différente, même en présence d'une tuberculose-maladie évolutive[25]. Rien n'atteste du fait que le BCG peut empêcher l'infection de s'installer chez un sujet exposé. Les effets du BCG consisteraient uniquement à limiter la multiplication et la propagation des bacilles et l'apparition de lésions après l'infection[26,27].

Mesures visant à prévenir la transmission

La priorité doit être accordée au diagnostic précoce et au traitement pharmacologique immédiat et optimal de la tuberculose chez le cas source ainsi qu'à l'isolement du patient, au besoin, et dans la mesure où c'est indiqué. Parce que les symptômes font leur apparition de façon insidieuse, il faut en général plusieurs semaines ou mois avant que le patient ne consulte et soit diagnostiqué. À ce moment, quand le patient est souvent au stade le plus infectieux, tout retard supplémentaire attribuable au médecin favorise la transmission indue de l'infection à d'autres. C'est pourquoi il importe de sensibiliser les médecins à la tuberculose afin de réduire la transmission et de favoriser le diagnostic et le traitement précoces.

Les cas de tuberculose pulmonaire sont généralement observés dans des groupes à risque élevé d'infection tuberculeuse inactive, notamment les Autochtones, les personnes qui sont originaires de pays où il y a une forte prévalence de tuberculose, les pauvres et les sans-abri, et les personnes âgées. On peut

également trouver des cas parmi les contacts étroits de personnes atteintes de tuberculose ainsi que chez celles qui ont déjà eu cette maladie dans le passé. Il faut envisager la possibilité d'une tuberculose chez les patients qui font partie de ces groupes à risque élevé. Les membres de ces groupes courent un risque accru de maladie évolutive s'ils sont atteints d'une maladie sous-jacente, ou présentent un déficit immunitaire causé par une infection à VIH, le diabète, l'alcoolisme, une insuffisance rénale chronique, ou s'ils prennent des immunosuppresseurs[28].

Pathogenèse

La pathogenèse et la transmission de la tuberculose (la maladie et la santé publique) sont étroitement liées. *M. tuberculosis* dépend d'hôtes humains pour sa survie. Son interaction avec l'hôte humain prend fin avec une expression phénotypique qui est conçue pour assurer sa transmission et sa perpétuation. La primo-infection est habituellement spontanément résolutive et suivie d'une période variable d'infection latente qui, chez une certaine proportion des personnes infectées, peut donner lieu à un processus morbide post-primaire permettant la transmission de l'organisme.

Primo-infection

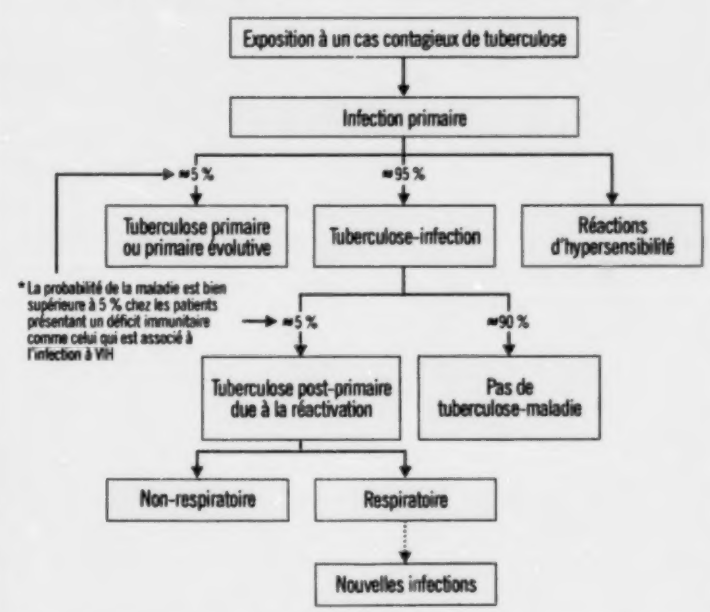
Au moment de l'infection initiale, la distribution des noyaux de gouttelettes inhalés est déterminée par la ventilation pulmonaire et a donc tendance à privilégier les lobes moyens et inférieurs du poumon, bien que tout lobe puisse devenir le site d'implantation de l'infection. Dans environ 15 % des cas, il peut y avoir plusieurs foyers primaires d'infection[2]. Chez les hôtes immunocompétents, les macrophages alvéolaires phagocytent les bacilles tuberculeux et peuvent ou non les détruire, selon le degré d'activation non spécifique des phagocytes, certains facteurs génétiques de l'hôte et les mécanismes de résistance des bacilles[5]. Lorsque la capacité microbicide innée des macrophages est insuffisante pour détruire les quelques premiers bacilles présents dans les noyaux de gouttelettes, les bacilles se reproduisent à l'intérieur des macrophages. Quand leur nombre devient suffisamment important (nombre estimatif de 10^3 à 10^4 bacilles), l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et l'hypersensibilité retardée sont stimulées[5]. La première fait intervenir les lymphocytes porteurs de récepteurs CD4 qui, une fois stimulés, sécrètent des lymphokines, en particulier de l'interféron-γ, qui en retour accroissent la capacité des macrophages de phagocyter et détruire les mycobactéries. Quant à l'hypersensibilité retardée, on croit qu'elle fait intervenir les lymphocytes porteurs de récepteurs CD8 et qu'elle peut avoir un effet protecteur ou néfaste selon les circonstances[5]. Au site d'implantation, la lésion est habituellement négligeable, l'infection est normalement localisée et la tuberculose-maladie ne se développe pas. On assiste à une dissémination lymphatique régionale de même qu'à une bacillémie occulte qui ensemence des sièges respiratoires et autres à la faveur d'une bonne

circulation sanguine et d'une tension en oxygène accrue, p. ex., les apex pulmonaires, le cortex rénal et les épiphyses des os longs.

Environ 5 % des personnes immunocompétentes nouvellement infectées sont incapables d'inhiber efficacement la réplication des bacilles, malgré la stimulation de l'immunité à médiation cellulaire et l'hypersensibilité retardée, et l'infection se développe en tuberculose primaire ou primaire évolutive en moins d'un ou de deux ans. Quelques-uns seulement de ces cas pourraient développer un érythème noueux (une réponse immunitaire cutanée) ou une conjonctivite phlycténulaire (une réaction d'hypersensibilité). Après une primo-infection, les personnes qui ne développeront pas la maladie seront porteuses d'une infection tuberculeuse latente et ne développeront jamais la tuberculose post-primaire (90 %) ou, après une période variable d'infection latente, finiront par développer une tuberculose post-primaire ou de réactivation (5 %) (figure 3). Il est possible de reconnaître l'infection latente par le virage du test cutané à la tuberculine ou par l'apparition d'une calcification résiduelle visible à la radiographie (complexe de Ghon).

Si l'exposé précédent représente une généralisation utile, il reste qu'elle ne s'applique pas toujours, et l'on ne comprend pas parfaitement les facteurs qui déterminent lesquelles des personnes infectées développeront la maladie. L'âge

Figure 3
La pathogenèse de la tuberculose chez l'hôte infecté



et le sexe semblent agir directement sur la résistance : la mortalité et la morbidité sont beaucoup plus élevées chez les nourrissons, les femmes au début de l'âge adulte et les hommes âgés. La mauvaise nutrition intervient probablement, mais on a noté que seules les carences extrêmes réduisaient la résistance chez les animaux de laboratoire. Certains auteurs[29] ont posé l'hypothèse que des différences ethniques pourraient déterminer la résistance naturelle, mais les différences dans toutes les formes cliniques de la tuberculose d'une race à l'autre correspondent probablement davantage à des stades différents d'une vague épidémique[30]. Tous les groupes ethniques initialement exposés en tant que groupe lors d'une épidémie sont également réceptifs, mais avec le temps, certains individus meurent et d'autres survivent, et la sélection s'opère en faveur d'un groupe de personnes relativement plus résistantes. Parmi les autres facteurs qui interviennent dans la résistance naturelle, il y a le statut immunitaire de l'hôte. Ce phénomène est particulièrement évident dans la population infectée par le VIH ou atteinte du sida. Les empreintes génétiques d'isolats de *M. tuberculosis* obtenus au cours d'éclosions de tuberculose ont montré que, chez les personnes atteintes du sida qui ont été exposées à un cas source infectieux, 37 % développeront une tuberculose primaire progressive dans les 5 mois suivant l'exposition[31]. Parmi les personnes infectées par le VIH qui ont un test à la tuberculine positif à cause d'une infection tuberculeuse ancienne et qui ne reçoivent pas un traitement prophylactique, 8 % développent la tuberculose chaque année[32].

Tuberculose primaire

Selon la compétence immunitaire de l'hôte, la tuberculose primaire prend le plus souvent la forme d'une maladie infraclinique ou bénigne spontanément résolutive. Les nourrissons et les enfants en bas âge peuvent n'avoir aucun symptôme ou présenter une fièvre et une toux non productive, et la radiographie pulmonaire peut laisser voir des infiltrats parenchymateux unilatéraux diffus ou une adénopathie paratrachéale, ou hilaire, ou les deux. Ces patients devraient recevoir la chimiothérapie antituberculeuse complète lorsque le diagnostic est posé, bien que dans la grande majorité des cas la maladie évolue vers la guérison sans traitement. Si l'on ne traite pas ces patients, il peut se développer une tuberculose non respiratoire potentiellement mortelle, notamment une tuberculose disséminée ou du système nerveux central.

Étant donné la faible prévalence que nous connaissons ici, la majorité des personnes nées au Canada qui ne font pas partie des populations autochtones n'ont pas été infectées quand elles arrivent à l'âge adulte. Lorsque la primo-infection tuberculeuse survient chez ces adultes, la maladie qui s'ensuit, ressemble à une tuberculose primaire chez l'enfant, avec des infiltrats pulmonaires non spécifiques, une adénopathie et un épanchement pleural[33]. La pleurésie tuberculeuse, est une forme particulièrement courante de la tuberculose primaire chez les adolescents et les jeunes adultes. Ces patients présentent souvent une forte fièvre, une toux, des douleurs pleurétiques et, parfois, une dyspnée. La radiographie pulmonaire révèle un épanchement pleural unilatéral,

souvent non accompagné de lésions parenchymateuses reconnaissables. Il faut soupçonner ce diagnostic s'il y a des antécédents récents d'exposition à la tuberculose. La pleurésie tuberculeuse primaire est habituellement spontanément résolutive, mais en l'absence de traitement, on assistera à une tuberculose de réactivation chez jusqu'à 60 % des patients. Aussi, une chimiothérapie anti-tuberculeuse est-elle indiquée chez tous les patients. Les complications sont rares et la chirurgie est une modalité à laquelle on n'a presque jamais recours.

Si, pour une raison ou une autre, les bacilles tuberculeux continuent de se multiplier, il peut survenir une destruction massive des tissus, de sorte que des personnes immunocompétentes atteintes de tuberculose primaire, enfants et adultes pareillement, peuvent développer une maladie locale évolutive et des cavernes (tuberculose primaire évolutive)[33].

Infection latente

Les bacilles tuberculeux sont capables de survivre pendant des années dans de petits granulomes ou des matières caséeuses solides de foyers ensemencés par la voie lymphohématogène. Vraisemblablement, les conditions locales, une immunité cellulaire intacte ou la présence d'inhibiteurs font que les conditions ne sont pas favorables à la réplication. Récemment, la cartographie de la séquence complète du génome de *M. tuberculosis* a révélé que l'organisme est en mesure de synthétiser des voies enzymatiques qui interviennent dans le métabolisme anaérobie[34]. Bien qu'on assiste à la mort et à l'autolyse rapides des bacilles si le milieu est soudainement privé d'oxygène, l'organisme peut passer à un état de dormance si on lui laisse le temps de s'adapter à un gradient d'oxygène[35,36]. Par conséquent, s'il est vrai que *M. tuberculosis* se développe dans un environnement aérobie, il possède la capacité génétique et biochimique de survie anaérobie et peut persister expérimentalement dans un milieu dépourvu d'oxygène. La formation de tubercules, avec leur environnement dépourvu d'oxygène, est la caractéristique qui définit la tuberculose. La capacité de supporter l'anaérobiose semble essentielle à la survie de cet organisme.

Tuberculose post-primaire

Dans les pays où l'immunité naturelle est élevée et où l'épidémie de tuberculose tire à sa fin, la réactivation de l'infection, à n'importe quel des divers sites où les bacilles tuberculeux ont été ensemencés, est l'explication la plus probable de la pathogenèse de la tuberculose post-primaire. Aussi, les termes « tuberculose post-primaire » et « tuberculose de réactivation » sont-ils parfois utilisés comme synonymes. Cependant, dans les pays où l'épidémie bat son plein, le rôle de la réinfection peut revêtir une importance considérable parce que la résistance naturelle à la tuberculose n'est pas aussi développée dans cette population et que le risque pour une personne d'inhaler des bacilles à plusieurs occasions différentes est élevé[37].

Au Canada, 60 % de tous les cas de tuberculose survenus en 1995 étaient des cas de tuberculose pulmonaire[29]. La tendance de la tuberculose post-primaire de se localiser dans le poumon, en particulier dans les lobes supérieurs, est probablement attribuable à la plus forte tension en oxygène de cette région qui résulte de l'effet de la gravité sur le ratio ventilation-perfusion dans le poumon en position verticale. Cet effet de la tension en oxygène peut être indirect et résulter de l'influence défavorable exercée par une tension en oxygène élevée sur les macrophages, qui a pour effet de permettre la croissance intracellulaire. D'autres sont d'avis que la localisation de la tuberculose post-primaire dans les lobes supérieurs est moins liée à la tension en oxygène qu'à la combinaison d'une circulation sanguine – et donc lymphatique – et d'un mouvement respiratoire réduit au sommet du poumon, ce qui se solde par une réduction du drainage lymphatique et de l'évacuation de l'antigène[2].

Mises à part ces considérations théoriques, du point de vue de la santé publique et de la survie de l'organisme, les poumons représentent le siège le plus important de la maladie post-primaire. Les patients qui sont atteints de tuberculose pulmonaire post-primaire, en particulier ceux dont le frottis révèle la présence de BAAR, peuvent transmettre l'organisme aux poumons d'autres personnes en toussant, en éternuant, en riant et même en parlant[38]. Quant aux patients atteints de la maladie primaire et à ceux qui sont atteints de tuberculose extra-pulmonaire, il est peu probable qu'ils infectent d'autres personnes[38].

Facteurs pathogènes qui facilitent la transmissibilité et la survie de M. tuberculosis.

1. ***Le caractère aérobie de l'espèce.*** Sa croissance est favorisée dans l'environnement riche en oxygène du poumon, et c'est de là que l'organisme est transmis à d'autres humains.

2. ***Liquéfaction et formation de cavernes.*** S'il est vrai, comme nous l'avons déjà mentionné, que les personnes immunocompétentes dont l'immunité à médiation cellulaire ne parvient par à juguler la tuberculose primaire peuvent développer la forme cavitaire (tuberculose primaire évolutive), la formation de cavernes est habituellement associée à la maladie post-primaire. Bien que les causes précises de la liquéfaction et de la formation de cavernes soient inconnues, on croit que des enzymes hydrolytiques et l'hypersensibilité retardée vis-à-vis des protéines de type tuberculinique seraient des facteurs importants[39]. Dans l'environnement extracellulaire unique des cavernes, les défenses de l'hôte sont inefficaces et les bacilles tuberculeux se multiplient en grand nombre. Parce que les cavernes s'ouvrent sur les bronches avoisinantes et libèrent leur contenu dans celles-ci, ces mêmes bacilles sont expulsés directement dans l'air extérieur lorsque le patient tousse.

3. ***Réduction de la perfusion et de la ventilation dans les tissus pulmonaires.*** Les données physiologiques et radiologiques tendent à confirmer la notion

que la tuberculose post-primaire est une maladie endobronchique qui provoque des réductions parallèles de la ventilation et de la perfusion. L'atteinte concomitante des voies aériennes et de la circulation sanguine pulmonaire expliquent pourquoi ces patients éprouvent une gêne respiratoire minimale en dépit de lésions pulmonaires souvent importantes. C'est sans doute ce qui permet à l'hôte de demeurer plus longtemps dans la communauté et donc de transmettre la maladie avant de consulter un médecin ou de décéder[40].

La maladie post-primaire peut intéresser une localisation extra-pulmonaire uniquement ou encore se manifester parallèlement à la forme pulmonaire. La tuberculose extra-pulmonaire sera étudiée au chapitre II-D.

Remerciements

Les auteurs souhaitent témoigner leur gratitude au Dr E. Allen, qui a écrit le chapitre intitulé : Transmission, pathogenèse et diagnostic de la tuberculose, de la 4e édition des *Normes canadiennes de traitement de la tuberculose*, et à Susan Falconer qui a préparé le manuscrit.

Références

1. Allan EA. *Transmission, pathogènese et diagnostic de la tuberculose*. Dans : FitzGerald JM, éd. *Normes canadiennes de traitment de la tuberculose*. 4e édition. Ottawa, 1996:16-24.
2. Allen EA. *Tuberculosis and other mycobacterial infections of the lung*. Dans : Thurlbeck WM et Churg AM, éds. *Pathology of the lung*. 2e édition. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1995:229-302.
3. *Mycobacteria*. Dans : Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, éds. *Diagnosis of diseases of the chest*. 4e édition. Toronto : W.B. Saunders Company, 1999: 798-873.
4. Adler JJ, Rose DN. *Transmission and pathogenesis of tuberculosis*. Dans : Rom WN, Garey S, éds. *Tuberculosis*. Toronto : Little, Brown and Company, 1996: 129-40.
5. Nardell EA. *Pathogenesis of tuberculosis*. Dans : Reichman LB, Hershfield ES, éds. *Lung biology in health and disease, vol 66, Tuberculosis*. New York : Marcel Dekker Inc, 1993:103-22..
6. Bates JH. *Transmission, pathogenesis, pathology and clinical manifestations of tuberculosis*. Dans : Kubica GP, Wayne LG, éds. *The mycobacteria: a sourcebook. Part B (microbiology series, Vol. 15)*. New York : Marcel Dekker, Inc, 1984: 991-1005.
7. *How is tuberculosis transmitted?* Dans : Iseman MD, éd. *A clinician's guide to tuberculosis*. New York : Lippincott Williams and Wilkins, 2000:51-62.

8. Small PM. *Tuberculosis in the 21st century: DOTS and SPOTS*. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:949-55.

9. Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, et coll. *Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva*. Am Rev Respir Dis 1967;95:998-1004.

10. Shaw JB, Wynn-Williams N. *Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status*. Am Rev Tuberc 1954;69:724-32.

11. Gryzbowski S, Allen E. *The challenge of tuberculosis in decline*. Am Rev Respir Dis 1964;90:707-20.

12. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et coll. *Transmission of **Mycobacterium tuberculosis** from patients smear-negative for acid-fast bacilli*. Lancet 1999;353:444-9.

13. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. *Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis*. Report #3 of TSRU. Bull Int Union Tuberc 1975;50:90-106.

14. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, et coll. *An outbreak of tuberculosis involving extensive transmission of a virulent strain of **M. tuberculosis***. N Engl J Med 1998;338:633-9.

15. Riley RL, Mills CC, Nyka W, et coll. *Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis*. Am J Hyg 1959;70:185-96.

16. Louden RG, Roberts RM. *Droplet expulsion from the respiratory tract*. Am Rev Respir Dis 1967;95:435-42.

17. Louden RG, Roberts RM. *Singing and the dissemination of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1968;98:297-300.

18. Styblo K, Dankova D, Drepela J, et coll. *Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia*. Bull WHO 1967;37:819-74.

19. Sultan L, Nyka W, Mills C, et coll. *Tuberculosis disseminators: study of variability of aerial infectivity of tuberculosis patients*. Am Rev Resp Dis 1960;82:358-69.

20. *Lignes directrices pour la lutte antituberculeuse dans les établissements de soins et autres établissements au Canada*. RMTC 1996;22S1.

21. Rieder H. *Infection with tubercle bacilli*. Dans : Rieder H, éd. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999:17-63.

22. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, et coll. *Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles*. JAMA 1997;278:1159-63.

23. von Rie A, Warren R, Richardson M, et coll. *Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment*. N Engl J Med 1999;341:1174-9.

24. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et coll. *Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless*. N Engl J Med 1986;315:1570-5.

25. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC. *Exogenous reinfection with multidrug resistant **Mycobacterum tuberculosis** in patients with advanced HIV infection*. N Engl J Med 1993;328:1137-44.

26. Dannenberg AM Jr. *Immune mechanisms in the pathogenesis of tuberculosis*. Rev Infect Dis 1989;11 (Suppl 2):369-78.

27. Sutherland I, Lindgren I. *The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies*. Tubercle 1979;60:225-31.

28. Long R, Cowie R. *Tuberculosis: 4. Pulmonary disease*. Can Med Assoc J 1999;160:1344-8.

29. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW, et coll. *Racial differences in susceptibility to infection with* ***M. tuberculosis***. N Engl J Med1990;322:422-7.

30. Grigg ERN. *Arcana of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1958;78:151-72.

31. Daley CD, Small PM, Schecter GS, et coll. *An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms*. N Engl J Med 1992;326:231-5.

32. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et coll. *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1989;320:545-50.

33. Stead WW, Kerby GR, Schleuter DP, et coll. *The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. Confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis*. Ann Intern Med 1968;68:731-44.

34. Wilson RJ, Pillay DG, Sturm AW. ***Mycobacterium tuberculosis*** *is not an obligate aerobe*. J Infection 1999;38:197-8.

35. Wayne LG, Diaz GA. *Autolysis and secondary growth of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in submerged culture*. J Bacteriol 1967;93:1374-81.

36. Wayne LG, Lin KY. *Glyoxylate metabolism and adaptation of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *to survival under anaerobic conditions*. Infect Immun 1982;37:1042-9.

37. Stead WW. *The pathogenesis of pulmonary tuberculosis amongst older persons*. Am Rev Respir Dis 1965;91:811-22.

38. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. *Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy*. Tubercle 1976;57:275-99.

39. Dannenburg AM, Sugimoto M. *Liquefaction of caseous foci in tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1976;113:257-9.

40. Long R, Maycher B, Dhar A, et coll. *Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function*. Chest 1998;113:933-43.

Chapitre II-C

Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie

Diagnostic de la tuberculose-infection

Le test cutané à la tuberculine (TCT) est le meilleur moyen de diagnostiquer l'infection tuberculeuse. Il consiste en une injection intradermique d'une petite quantité de protéines purifiées dérivées des bacilles tuberculeux. Chez une personne qui a déjà été exposée et qui a développé une immunité à médiation cellulaire à ces antigènes tuberculiniques, l'injection produira une réaction à médiation cellulaire retardée (de type hypersensibilité retardée) dans les 48 à 72 heures. Cette réaction causera un gonflement localisé et se manifestera sous forme d'induration au point d'injection.

Chez les personnes récemment exposées et infectées par le bacille tuberculeux, la réaction à médiation cellulaire à la tuberculine ne se manifestera pas immédiatement. Elle se développera entre 3 et 8 semaines après l'acquisition de l'infection[1].

Indications du test à la tuberculine

En général, on a recours au TCT pour poser un diagnostic de tuberculose-infection chez les personnes qui présentent un risque accru de développer la tuberculose-maladie. Il y a deux situations générales dans lesquelles le risque de maladie est plus élevé :

1) Infection récente — le plus souvent chez les contacts d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire évolutive contagieuse ou les immigrants issus de pays où la tuberculose est toujours endémique, dans les 5 années qui suivent leur arrivée au Canada.

2) Risque accru de réactivation en raison d'un déficit immunitaire — il s'agit des cas d'infection à VIH, de diabète, d'insuffisance rénale, de patients qui

reçoivent des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs et de silicose pulmonaire.

En outre, le TCT peut être utilisé dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques pour établir la prévalence de l'infection dans des groupes de population ou pour estimer la prévalence de l'infection ou le risque de la contracter dans certains groupes de la population.

Nota : On n'encourage pas le dépistage au moyen du TCT dans les populations à faible risque bien qu'on puisse y avoir recours pour certains individus.

Contre-indications

Les personnes suivantes ne devraient pas subir un test tuberculinique :

1. Les patients qui ont déjà eu une réaction sévère à la tuberculine dans le passé (formation d'une vésicule au point d'injection).
2. Les personnes atteintes d'une tuberculose évolutive documentée ou qui ont déjà été traitées pour une tuberculose-infection ou une tuberculose-maladie dans le passé.
3. Les grands-brûlés et les personnes souffrant d'eczéma.
4. Les personnes atteintes d'une infection virale grave ou qui ont reçu un vaccin à virus vivant au cours du mois précédent, par exemple, les vaccins contre les oreillons ou la rougeole. Les personnes qui ont un rhume banal *peuvent* subir un TCT.

Nota : Le test cutané à la tuberculine peut être administré aux personnes suivantes :

- Personnes récemment vaccinées avec des vaccins antiviraux morts.
- Femmes enceintes.
- Personnes qui ont déjà reçu le BCG.
- Personnes qui disent avoir déjà eu un résultat positif à un test tuberculinique si ce résultat n'est pas documenté.

Types de tests tuberculiniques

1. Test de Mantoux : Il s'agit d'un test intradermique, et c'est le plus précis, le plus constant et le plus fiable.
2. Les multi-ponctions comme le Tine test. Ces tests peuvent avoir des taux élevés de faux-négatifs et leur lecture peut être difficile à standardiser, c'est pourquoi ils ne sont pas recommandés[2,3].

Technique du test de Mantoux

Administration : 0,1 mL de 5 unités de tuberculine (5 U.T.) purifiée (PPD), bioéquivalant à la dose de 5 U.T. de PPD-S (standard) est injecté dans le derme sur la face antérieure de l'avant-bras, site le plus commode pour administrer le test et procéder à la lecture. En Amérique du Nord, on recommande d'utiliser Tubersol (fabriqué par les Laboratoires Connaught de Toronto)[4]. Si la tuberculine est injectée correctement, on doit voir apparaître une petite papule d'environ 5 mm de diamètre qui devrait disparaître après 10 à 15 minutes.

L'administration d'une dose d'une unité de tuberculine (1 U.T.) n'est pas recommandée, car elle donne lieu à un trop grand nombre de faux-négatifs. De même, l'usage d'une dose de 250 U.T. est déconseillé car elle est associée à un taux extrêmement élevé de faux-positifs[5].

Lecture : La lecture du test *doit être faite* entre 48 et 72 heures après l'administration par un professionnel de la santé compétent. L'auto-lecture est très inexacte et est fortement découragée[6]. Les réactions peuvent persister pendant une semaine, mais jusqu'à 21 % des personnes qui auront une réaction positive entre 48 et 72 heures après le test verront cette réaction se négativer après 1 semaine[7].

i. L'induration, et non l'érythème, doit être mesurée. La formation d'une vésicule, qui peut survenir dans 3 % à 4 % des cas, doit être signalée.

ii. Avec la pointe d'un stylo à bille placé à un angle de 45° se diriger vers le point d'injection et s'arrêter à la limite extérieure de l'induration.

iii. Le diamètre transversal (par rapport à l'axe longitudinal de l'avant-bras) doit être mesuré et rapporté en **millimètres**. On **ne recommande pas** de consigner le résultat comme « négatif », « douteux » ou « positif ».

iv. Chez environ 2 % à 3 % des personnes qui subiront le test, il se manifestera une rougeur localisée ou un érythème (sans induration) dans les 12 premières heures. Il s'agit de réactions allergiques bénignes qui ne signalent pas une infection tuberculeuse[9].

Interprétation

Pour interpréter le test cutané à la tuberculine, on ne doit pas penser à une seule dimension, c'est-à-dire la taille, mais plutôt à trois dimensions. Les trois dimensions utilisées pour interpréter un test à la tuberculine sont : 1) la taille de la réaction; 2) la valeur prédictive du test en tenant compte des causes possibles des faux-négatifs ou des faux-positifs; et 3) le risque de développer une tuberculose évolutive.

Causes des réactions faussement négatives

i. Une technique d'injection inadéquate[10].

ii. Un déficit immunitaire attribuable à un âge avancé, à la prise de corticostéroïdes, à une chimiothérapie anticancéreuse, à une infection à VIH, surtout à un stade avancé (nombre de CD4 < 500)[11].

iii. La dénutrition, surtout si elle est associée à une perte de poids récente[12].

iv. La présence d'une affection grave, y compris la tuberculose[13].

v. Une maladie virale ou l'administration d'un vaccin antiviral vivant, comme les vaccins contre les oreillons ou la rougeole. S'il y a eu une vaccination ou une maladie virale récente, il faut reporter le test à la tuberculine d'au moins 1 mois.

Causes des réactions faussement positives

i. Mycobactéries non tuberculeuses (environnementales)

Dans la plupart des régions du Canada, la prévalence des réactions aux antigènes de mycobactéries non tuberculeuses (comme un PPD-B contre *M. avium-intracellulare*) est faible. Une étude canadienne récente a révélé que moins de 5 % des jeunes adultes nés au Canada ont une réaction au PPD-B, et que ces mycobactéries sont responsables de moins de 5 % de toutes les réactions de 10 mm ou plus aux tests à la tuberculine courants[14,15]. Une étude menée antérieurement en Colombie-Britannique avait donné des résultats différents. Dans la plupart des régions du Canada, la sensibilité aux antigènes de mycobactéries non tuberculeuses est peu fréquente et est rarement une cause de réactions tuberculiniques de 10 mm ou plus[16]. Aussi, au Canada, 10 mm demeure-t-il le seuil de référence pour déterminer si une infection tuberculeuse est présente.

ii. Vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG)

Plusieurs groupes de la population peuvent avoir reçu le BCG, notamment des immigrants issus de plusieurs pays européens et de la plupart des pays en développement. Au Canada, de nombreux Autochtones ainsi qu'un grand nombre de personnes nées au Québec et à Terre-Neuve entre 1940 jusqu'au début des années 1980 ont reçu ce vaccin.

Selon des études menées au Canada et dans plusieurs autres pays, si le BCG a été reçu pendant la petite enfance (la première année de vie), il est fort peu probable qu'il causera des réactions à la tuberculine de 10 mm ou plus après l'âge de 2 ou 3 ans. Par conséquent, on peut faire abstraction des antécédents de vaccination par le BCG pendant la petite enfance pour tous les groupes de population lorsqu'on interprète une réaction à la tuberculine de 10 mm ou plus[17-20].

Chez les enfants immunisés entre les âges de 2 et 5 ans, une réaction persistante se produit chez entre 10 % et 15 % des sujets même 20 à 25 ans plus tard[20]. Chez les sujets vaccinés à l'âge de 6 ans ou plus (c'est-à-dire les enfants d'âge scolaire), jusqu'à 25 % auront une réaction positive persistante. Les réactions attribuables au BCG peuvent mesurer jusqu'à 25 mm et même plus[18,21,22]. Par conséquent, si la personne a été immunisée après la première année de vie, le BCG peut être une cause importante de réaction faussement positive au test tuberculinique, surtout dans les populations où la prévalence théorique de l'infection tuberculeuse (c'est-à-dire les vrais-positifs) est inférieure à 10 %. Cela signifie que dans la population générale de Canadiens non-autochtones et d'immigrants originaires de pays industrialisés qui ont reçu le BCG après l'âge de 2 ans, une réaction positive serait vraisemblablement davantage attribuable à la vaccination qu'à une véritable infection.

En revanche, dans les populations où la prévalence de la tuberculose est élevée, comme parmi les immigrants originaires de pays où la tuberculose est endémique, les Autochtones du Canada, ou les personnes qui ont eu des contacts étroits avec un cas de tuberculose évolutive, il est plus probable qu'il s'agisse d'une vraie infection que d'une réaction faussement positive, et il ne faudrait pas tenir compte d'une vaccination antérieure par le BCG. Un autre groupe pour lequel il faut aussi faire abstraction du BCG est celui des personnes à haut risque de développer la maladie évolutive si elles contractaient l'infection, comme les personnes qui présentent un déficit immunitaire, une insuffisance rénale, un diabète, une infection à VIH ou les patients dont les radiographies pulmonaires mettent en évidence des anomalies évocatrices d'une tuberculose latente.

Facteurs de risque de tuberculose évolutive

Après une primo-infection tuberculeuse, le risque cumulatif pendant toute la vie de développer une tuberculose évolutive est généralement estimé à 10 %. La moitié de ces cas se produiront dans les 2 ou 3 premières années qui suivent l'infection. Certains facteurs viennent augmenter le risque de réactivation de la tuberculose en raison d'une diminution de l'immunité locale ou générale. Ces facteurs sont résumés au tableau 1.

Parmi les personnes infectées par *M. tuberculosis*, l'infection concomitante par le VIH représente à elle seule le principal facteur de risque de développer la maladie. Le risque annuel de tuberculose évolutive se situe entre 3 % et 13 % et il atteint un maximum lorsque le nombre de CD4 chute au-dessous de 200 x 10^6/L. La tuberculose est souvent la première manifestation d'un déficit immunitaire lié à l'infection à VIH et se produira quand le nombre de CD4 chute au-dessous de 500 x 10^6/L.

Tableau 1

Facteurs qui augmentent le risque de développer la tuberculose chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*

Facteurs de risque	Estimation du risque de tuberculose par rapport aux sujets sans facteurs de risque connus
RISQUE ÉLEVÉ	
Syndrome d'immunodéficience acquise	170,0
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine	113,0
Transplantation	20-74
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10,0-25,3
Cancer de la tête et du cou	16,0
Infection récente (≤ 2 ans)	15,0
Radiographie pulmonaire anormale – maladie fibronodulaire	6,0-19
RISQUE ACCRU	
Diabète sucré	2,0-3,6
Déficit pondéral (< 90 % du poids idéal)	2,0-3,0
Âge lors de l'infection (≤ 5 ans)	2,2-5,0
Radiographie pulmonaire anormale – granulome	2,0
FAIBLE RISQUE	
Personne infectée, aucun facteur de risque connu	1,0

Un déficit immunitaire peut survenir à la suite d'une chimiothérapie anticancéreuse ou d'un traitement aux corticostéroïdes (prednisone, au moins 15 mg par jour ou l'équivalent). Certaines tumeurs, comme les lymphomes à cellules T, augmentent le risque de réactivation d'une infection tuberculeuse latente. La silicose (simple ou compliquée) augmente de façon substantielle le risque de réactivation, mais seulement des formes pulmonaires de la tuberculose. Chez les sujets dont la réaction à la tuberculine est positive et dont le poids est inférieur à 90 % du poids corporel idéal, le risque de réactivation de la tuberculose est deux fois supérieur à celui des personnes qui ont une réaction positive à la tuberculine mais dont le poids est normal, et quatre fois supérieur à celui des personnes dont la réaction est positive mais dont le poids se situe au-delà de 110 % du poids idéal.

Tableau 2
Interprétation du test tuberculinique

Taille de la réaction tuberculinique, induration en mm	Situation dans laquelle la réaction est considérée comme positive (ce qui signifie une infection tuberculeuse probable)
0-4	Infection à VIH ET probabilité de tuberculose élevée (par exemple, le patient est un immigrant originaire d'un pays où la tuberculose est endémique, est un contact familial d'une personne infectée ou a une radiographie anormale). Une réaction de cette taille n'est pas normalement considérée comme positive, mais peut être révélatrice en présence d'un déficit immunitaire.
5-9	Infection à VIH Contact étroit d'un cas de tuberculose évolutive. Radiographie pulmonaire anormale révélant une maladie fibronodulaire.
10	Tous les autres.

Les individus dont la réaction au test tuberculinique est positive devraient être considérés comme porteurs d'une infection tuberculeuse. La prescription d'isoniazide (IHN) ou autre prophylaxie peut ou non être indiquée; la décision doit être fondée sur les risques de réactivation de la maladie par rapport aux risques du traitement (voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie).

Interprétation des résultats de tests tuberculiniques en série

Variation non spécifique

À cause des différences dans les techniques d'administration et de lecture du test tuberculinique ou en raison des différences de réponse biologique, on peut observer des variations pouvant atteindre 5 mm de la taille de la réaction chez une même personne d'un test à l'autre. Aussi, a-t-on choisi le seuil de 6 mm comme critère pour distinguer une augmentation réelle d'une variation non spécifique[1].

Virage de la réaction

C'est la situation clinique qui permet le mieux de distinguer un virage de la réaction d'un effet de rappel. S'il y a eu une exposition récente, comme un contact étroit avec un cas de tuberculose évolutive ou une exposition professionnelle à la tuberculose chez un travailleur, la probabilité d'un virage de la réaction à la tuberculine sera plus grande que dans une situation où il n'y a pas eu d'exposition. Le virage tuberculinique est défini comme une réaction à

la tuberculine de 10 mm ou plus qui fait suite à une réaction inférieure à 5 mm à un test antérieur. Si la taille de la réaction antérieure se situait entre 5 et 9 mm, la définition du virage est alors plus problématique. Il existe au moins deux critères qui sont utilisés actuellement, bien qu'aucun ne soit étayé par des données probantes :

1. Une augmentation de 6 mm ou plus — il s'agit d'un critère plus sensible.
2. Une augmentation de 10 mm ou plus — ce critère est moins sensible mais plus spécifique. En général, on peut dire que plus l'augmentation de la taille de la réaction est importante, plus la probabilité qu'il s'agisse d'un véritable virage tuberculinique est grande[1].

Effet de rappel (test tuberculinique en deux étapes)

Un premier test tuberculinique peut entraîner une faible réaction mais stimuler une réponse immunitaire secondaire, de telle sorte que le deuxième test tuberculinique pratiqué entre 1 semaine et 1 année plus tard entraînera une réaction beaucoup plus marquée. Il est important de reconnaître ce phénomène car il peut être confondu avec un virage tuberculinique. L'effet de rappel a été décrit pour la première fois chez des personnes âgées chez qui l'on pensait qu'il était le signe d'une infection tuberculeuse ancienne quand l'immunité s'était affaiblie[23]. On l'a également décrit chez les personnes qui avaient reçu le BCG dans le passé[15, 24] ou qui avaient démontré une sensibilité aux antigènes de mycobactéries non tuberculeuses, comme le PPD-B[15,25].

Indications du test en deux étapes. Le test tuberculinique en deux étapes est recommandé si l'on envisage de pratiquer ultérieurement d'autres tests cutanés à la tuberculine, à intervalles réguliers ou après une exposition, par exemple, chez les travailleurs de la santé ou le personnel des établissements carcéraux. Il pourrait également être envisagé chez les voyageurs qui font des séjours prolongés dans des régions où la prévalence de la tuberculose est élevée.

Technique. Il faudrait utiliser le même matériel et les mêmes techniques d'administration et de lecture pour les deux tests. Il doit y avoir un intervalle de 1 à 4 semaines entre le premier et le deuxième test : le phénomène de rappel ne se produit pas en moins de 1 semaine alors qu'un délai supérieur à 4 semaines peut permettre à un réel virage tuberculinique de se produire. Les deux tests doivent être lus et consignés après 48 à 72 heures. Dans certains centres, afin de réduire le nombre total des visites à trois, le premier test est lu après 1 semaine et les personnes dont le résultat est négatif peuvent subir immédiatement le deuxième test à la tuberculine. Notons cependant que la lecture faite à 1 semaine est moins fiable et n'est donc pas recommandée.

Interprétation. Les deux seules études longitudinales du risque de tuberculose après un effet de rappel définissaient la réaction uniquement comme un résultat de 10 mm ou plus au deuxième test à la tuberculine[13,26]. Par conséquent, il est recommandé de considérer comme positif un résultat de 10 mm ou plus à un

deuxième test à la tuberculine et de faire subir au patient une évaluation médicale ainsi qu'une radiographie pulmonaire.

Chez les personnes âgées, un effet de rappel marqué indique vraisemblablement une infection tuberculeuse ancienne. Dans les études longitudinales, les sujets qui avaient une réaction de 10 mm ou plus au deuxième test à la tuberculine (rappel) avaient un risque de tuberculose deux fois moins élevé que les sujets dont la réaction au premier test était de 10 mm ou plus[26]. De manière générale, il faut considérer que les personnes dont la réaction au test en deux étapes est significative ont un risque de tuberculose inférieur à celui des sujets dont le premier test est positif mais supérieur à celui dont le premier test est négatif dans le même groupe de population.

Prise en charge. Toute personne qui a une réaction significative au PPD en deux étapes doit subir une évaluation médicale portant sur les facteurs de risque de tuberculose, comme les antécédents de contacts et les autres maladies déjà mentionnées. Dans tous les cas, il faut demander une radiographie pulmonaire et, en présence de symptômes, on doit recueillir des expectorations pour la mise en évidence des BAAR à l'examen microscopique des frottis et à des fins de culture. Les personnes chez qui la radiographie pulmonaire est normale et qui n'ont pas de facteurs de risque sont considérées comme à faible risque de tuberculose. Mais parce que ce risque existe toujours même s'il est deux fois moins élevé que celui des personnes dont la réaction au premier PPD était positive, la décision d'administrer de l'INH doit être prise au cas par cas. Il ne faut pas pratiquer d'autres tests tuberculiniques car, même des années plus tard, il sera impossible d'interpréter les résultats.

Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire n'est pas considérée comme un outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse. On a toutefois recours à cette modalité pour d'autres raisons, et des anomalies radiologiques évocatrices d'une infection tuberculeuse antérieure sont ainsi détectées. En outre, toute personne âgée de 11 ans ou plus qui demande le statut de résident permanent au Canada doit subir un dépistage par radiographie pulmonaire. Dans certains cas, on peut observer des anomalies radiologiques (voir le chapitre III-C, La surveillance et le dépistage dans la lutte antituberculeuse). On considère qu'une personne présente une « tuberculose latente » lorsque la radiographie met en évidence certaines anomalies évocatrices d'une infection tuberculeuse *et* que la réaction au test cutané à la tuberculine mesure au moins 5 mm. Dans ce cas, il y a un risque accru de réactivation de la tuberculose et on peut envisager de traiter l'infection tuberculeuse latente (voir le tableau 1 et le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie).

Les anomalies radiologiques suivantes sont généralement considérées comme évocatrices d'une tuberculose latente. Certaines, mais non toutes, sont

associées à un risque accru de réactivation de la tuberculose évolutive dans le futur.

1. La présence de granulomes, qui peuvent être calcifiés ou non. Ceux-ci doublent le risque de réactivation de la tuberculose.
2. Une calcification des ganglions hilaires. En l'absence de lésions parenchymateuses, cette anomalie ne semble pas accroître le risque de réactivation par rapport aux sujets dont les radiographies sont normales.
3. Comblement des culs-de-sac costo-diaphragmatiques. Ce tableau radiologique est attribuable à une pleurésie ou un épanchement pleural anciens qui peuvent avoir de nombreuses causes. La cause la plus courante chez les personnes originaires de pays où la tuberculose est endémique est une primo-infection tuberculeuse antérieure. Il y a un risque accru de réactivation de la tuberculose chez ces personnes.
4. Épaississement pleural apical. Cette anomalie n'est pas considérée comme évocatrice d'une infection tuberculeuse et il s'agit d'un signe non spécifique qui est plus courant chez les personnes âgées.
5. Maladie fibronodulaire apicale. Cette anomalie est associée à un risque accru de 6 à 19 fois supérieur à celui des personnes qui ont eu un test à la tuberculine positif mais dont les radiographies sont normales. Les personnes qui présentent des anomalies plus étendues courent un plus grand risque de développer la tuberculose.

Diagnostic de la tuberculose pulmonaire

(pour le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire, voir le chapitre II-D)

Tableau clinique

1. Groupe de risque épidémiologique : Comme nous l'avons indiqué au chapitre I-A, les personnes nées à l'étranger, en particulier celles qui sont originaires de pays où la tuberculose est endémique, les Autochtones, les personnes âgées, en particulier les hommes âgés, et les contacts étroits de ces personnes sont à risque accru.
2. Symptômes : Le symptôme classique de la tuberculose pulmonaire est une toux chronique d'une durée d'au moins 3 semaines. Il s'agit habituellement d'une toux sèche qui devient productive après 2 ou 3 mois. La fièvre et les sueurs sont des symptômes courants, mais ils peuvent être absents chez les très jeunes et les personnes âgées. L'hémoptysie, l'anorexie, la perte de poids, les douleurs thoraciques et les autres symptômes sont habituellement des manifestations d'une maladie plus avancée.
3. Signes : Chez la personne atteinte de tuberculose, l'examen physique est le plus souvent **tout à fait normal**, même lorsque la maladie est relative-

ment avancée. Le souffle tubaire, les râles ou les crépitations ne seront perceptibles que dans les cas plus avancés. Il est important de rechercher des signes de maladie extra-pulmonaire, comme de adénopathie, un épanchement pleural, une atteinte abdominale ou osseuse et articulaire, car ces manifestations sont habituellement présentes de façon concomitante, en particulier chez les personnes infectées par le VIH.

Test cutané à la tuberculine

Le test cutané à la tuberculine *n'est pas* recommandé pour le diagnostic de la maladie chez l'adulte. Le test tuberculinique peut jouer un rôle limité dans le diagnostic de la tuberculose infantile (voir le chapitre II-G, La tuberculose de l'enfant). Les tests cutanés à la tuberculine donneront des résultats faussement négatifs chez 20 % à 30 % des patients atteints de tuberculose évolutive lors du diagnostic initial[13]. En outre, parce que la tuberculose-maladie survient dans certains groupes épidémiologiques où la prévalence de la tuberculose-infection est élevée, les tests à la tuberculine seront souvent positifs même en l'absence de la maladie – c'est-à-dire que la valeur prédictive d'un test positif est très faible.

Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire est habituellement la première étape de l'évaluation d'une personne qui affiche des symptômes pulmonaires. Il importe toutefois de savoir que la valeur de la radiographie pulmonaire est limitée pour le diagnostic de la tuberculose.

1. Aspects radiologiques typiques – Il y a une triade d'anomalies radiologiques classiques qui seront observées chez les adultes non immunodéprimés;
   - position – segment apical postérieur ou supérieur dans 90 % des cas;
   - perte de volume – cette anomalie est caractéristique de la tuberculose en raison de sa nature fibreuse et destructrice;
   - cavernes – cette anomalie peut être observée à un stade plus avancé et nécessite une réponse immunitaire vigoureuse. Par conséquent, elle ne sera pas observée chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire important.
2. Caractéristiques atypiques : adénopathie hilaire et médiastinale, en particulier chez les personnes infectées par le VIH.
   - infiltrats non cavitaires et atteinte du lobe inférieur chez les personnes immunodéprimées, comme les diabétiques, les insuffisants rénaux ou les personnes infectées par le VIH.
3. Signes radiologiques de complications :
   - dissémination endobronchique – la tuberculose peut se disséminer par voie endobronchique aux lobes inférieurs homolatéral et controlatéral.

Cela donne lieu à des ombres nodulaires de petite taille, mal définies et irrégulières (ombres acineuses).

- l'épanchement pleural peut être présent en même temps que la maladie pulmonaire et peut représenter un empyème tuberculeux.
- un pneumothorax peut survenir dans quelques rares cas en raison de l'érosion d'un foyer caséeux dans une bronche et simultanément dans l'espace pleural causant une fistule bronchopleurale.

Limites de la radiographie pulmonaire

1. La sensibilité. Les radiographies pulmonaires n'auront une sensibilité que de 70 % à 80 % dans le diagnostic de la tuberculose évolutive. Si l'on considère *toute* anomalie, la sensibilité sera alors supérieure à 95 %[27].

   Environ 10 % des personnes séropositives pour le VIH et des contacts étroits des personnes atteints de tuberculose pulmonaire évolutive auront des radiographies normales.

2. La spécificité est relativement faible, variant de 60 % à 70 %[27]. Si la sensibilité est améliorée (toute anomalie est considérée comme une tuberculose éventuelle) alors la spécificité sera considérablement réduite.

3. Variabilité entre les personnes qui interprètent les radiographies : L'un des principaux problèmes en ce qui concerne la lecture des radiographies pulmonaires est que l'interprétation est hautement variable. Il y a très peu de concordance entre les lecteurs pour ce qui est de la présence de cavernes, d'une adénopathie hilaire et de la probabilité d'une tuberculose évolutive[27].

En résumé, la radiographie pulmonaire n'est pas considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

Microbiologie

(voir aussi le chapitre II-A, Les aspects bactériologiques des mycobactérioses)

Le rôle du laboratoire de mycobactériologie consiste à isoler et à identifier des mycobactéries qui ont une importance clinique et à effectuer des antibiogrammes. L'examen des frottis colorés des spécimens cliniques appropriés et la culture en milieu liquide ou solide continuent d'être les méthodes de détection les plus répandues. Cependant, de nouvelles techniques moléculaires de détection et d'identification des espèces de *Mycobacterium* permettent de diagnostiquer plus rapidement les maladies dues à *M. tuberculosis*[28].

En ce qui concerne la détection de *M. tuberculosis*, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à Atlanta (Géorgie) ont recommandé que les résultats des recherches des BAAR soient communiqués dans les 24 heures de la réception des échantillons par le laboratoire. L'identification de *M. tuberculosis* devrait être réalisée dans un délai de 14 à 21 jours alors que les résultats des antibiogrammes devraient être communiqués dans les 30 jours suivant la

réception des échantillons[29,30]. Le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la réception de celui-ci par le laboratoire *ne devrait pas dépasser* quelques heures.

Les mycobactéries peuvent être cultivées sur des milieux à l'oeuf, comme le milieu de Löwenstein-Jensen, ou sur certains milieux semi-synthétiques solides ou liquides. Après la mise en culture, le temps nécessaire à l'obtention d'un résultat dépend d'un certain nombre de facteurs, mais en particulier du milieu de culture, de l'état métabolique et du nombre de mycobactéries dans l'échantillon original. La plupart des isolats de *M. tuberculosis* sont détectés avec des milieux de culture solides après une période d'incubation de 12 à 28 jours. Avec les milieux gélosés, comme le système BACTEC 460 (Becton Dickinson, Sparks, MD), la plupart des mycobactéries, dont *M. tuberculosis*, peuvent maintenant être détectées dans un délai moyen de 9 à 14 jours[31-34]. Aussi, pour atteindre les objectifs énoncés ci-dessus, faut-il traiter les échantillons chaque jour, utiliser un milieu de culture solide ou gélosé et avoir recours à une méthode rapide pour l'identification - soit la chromatographie ou une méthode moléculaire, comme l'amplification par la polymérase (PCR). Outre les exigences liées à la charge de travail, à l'expertise et à la biosécurité, le coût élevé de ces nouvelles techniques rend nécessaire une plus grande centralisation des services de mycobactériologie. Chaque établissement de santé doit donc décider quelles épreuves seront effectuées sur place et lesquelles seront réalisées par un laboratoire de référence[30,35].

Collecte et transport des échantillons

Tous les échantillons doivent être prélevés dans des contenants stériles étanches qui sont approuvés par le laboratoire et accompagnés d'un formulaire de demande d'analyse bien rempli contenant les données démographiques du patient, le nom du médecin, la date et l'heure de prélèvement de même que le type d'échantillon et le lieu de recueil. Dans la mesure du possible, les échantillons prélevés pour le diagnostic initial doivent être obtenus avant le début du traitement antituberculeux.

La plupart des échantillons soumis pour culture mycobactériologique proviennent des voies respiratoires, mais il arrive aussi souvent qu'on soumette des échantillons de tissus, de liquides organiques stériles, d'urine et de liquide d'aspiration gastrique. Le pus prélevé par ponction est acceptable, mais les écouvillons d'exsudats doivent être rejetés en raison de la quantité limitée de matériel ainsi obtenue et parce que la nature hydrophobe de la paroi cellulaire inhibe le transfert des organismes de l'écouvillon au milieu de culture[33].

Après la collecte, il faut traiter les échantillons le plus rapidement possible afin de prévenir la croissance excessive des bactéries et des champignons. Si le transport ou le traitement est retardé de plus d'une heure, il faut réfrigérer tous les échantillons, à l'exception du sang, à 4 °C afin de ralentir la multiplication de la flore normale. La plupart des mycobactéries, dont *M. tuberculosis*, sont sensibles à la chaleur et à la lumière, en particulier aux rayons ultraviolets. C'est

une autre raison pour laquelle il faut placer au réfrigérateur tous les échantillons qui ne sont pas transportés ou traités immédiatement, afin de les protéger contre la lumière. Il ne faut jamais congeler les échantillons. *M. tuberculosis* est résistant à de nombreux désinfectants. Les désinfectants les plus efficaces contre les mycobactéries sont le phénol (5 %), le glutaraldéhyde (2 %) et le formaldéhyde (5 % à 8 %)[31-34,36].

Sécrétions respiratoires

Expectorations

Il faut prélever des échantillons de 5 à 10 mL d'expectorations, de préférence tôt le matin. Une série de trois échantillons est fortement recommandée[27]. Les échantillons recueillis sur une période de 24 heures sont inacceptables en raison de la plus faible sensibilité de cette technique et de l'augmentation considérable de la contamination bactérienne.

Provocation de l'expectoration

Cette technique a été utilisée pour la première fois dans le diagnostic de la tuberculose il y a plus de 35 ans. Elle a une sensibilité de 90 %[37], ce qui est supérieur à l'aspiration gastrique (77 %)[38-40] ou à la bronchoscopie (également de 77 %). Il est important de provoquer l'expectoration avec de grandes quantités de solution saline hypertonique à 3 %. Pour obtenir de meilleurs résultats, il est recommandé d'utiliser un nébulisateur à ultrasons qui peut administrer un volume de 5 à 6 mL par minute sur une période de 15 minutes. Avec cette technique, à peu près tous les patients produiront des expectorations, et les échantillons seront de qualité équivalente ou supérieure à ceux obtenus au moyen des bronchoscopes à fibres optiques[37]. Il est important d'indiquer sur la demande d'analyse que l'expectoration a été provoquée parce que l'échantillon paraît souvent très liquide. Mais le laboratoire peut le traiter de la même façon qu'un échantillon d'expectorations spontanées.

Bronchoscopie

On peut avoir recours à la bronchoscopie pour confirmer le diagnostic de tuberculose lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons d'expectorations spontanées ou provoquées ou que tous les échantillons sont négatifs au frottis. La bronchoscopie est très utile si l'on soupçonne également d'autres maladies pulmonaires comme un cancer du poumon. Cependant, le recours à la bronchoscopie pour le diagnostic de la tuberculose évolutive comporte des risques et des désagréments pour le patient en plus d'être une modalité coûteuse qui peut contribuer à la transmission nosocomiale de la tuberculose. En outre, le rendement global de la bronchoscopie dans des séries prospectives de patients n'est que de 77 %[41-44]. Si l'on a recours à la bronchoscopie, les échantillons d'expectorations postbronchoscopiques doivent être envoyés pour la recherche de BAAR, et ce test a un rendement analogue à celui de l'aspiration bronchique.

Aspiration gastrique

Cette technique a été introduite il y a plus de 70 ans et est toujours utilisée dans certains centres[45]. Les principales indications sont la recherche d'une tuberculose éventuelle chez les enfants et les personnes âgées de même que les personnes atteintes de démence qui ne peuvent produire des expectorations.

La technique est relativement simple. Réalisée le matin au réveil, l'aspiration gastrique consiste à introduire une sonde dans l'estomac et à en aspirer le contenu. Si l'on ne parvient pas à aspirer de sécrétions, on peut instiller une petite quantité de solution saline stérile (20 mL à 50 mL) puis l'aspirer. Il faut ajuster le pH du liquide ainsi prélevé dans les quatre heures qui suivent parce que les mycobactéries ne tolèrent pas un milieu acide. S'il est impossible de traiter rapidement l'échantillon, il faut le placer dans un contenant avec 100 mg de carbonate de sodium moins de quatre heures après le prélèvement et l'y laisser jusqu'à ce qu'on puisse le traiter. Les inconvénients de cette technique sont qu'elle est désagréable et inconfortable pour le patient et qu'elle doit être pratiquée dès le réveil du patient. Dans bien des cas, cela signifie que le patient doit passer la nuit à l'hôpital, mais elle peut parfois être pratiquée à la maison (avant 7 h). Chez les enfants âgés de moins de 2 ans, la sensibilité du tubage gastrique est supérieure à 70 % comparativement à 30 % à 40 % chez les enfants de 2 à 12 ans[46].

Urine

Étant donné que les micro-organismes s'accumulent dans la vessie pendant la nuit, les premières urines du matin recueillies par la méthode du jet représentent le meilleur échantillon. Les urines doivent être prélevées au moins 3 jours consécutifs, et chaque échantillon destiné à la culture doit contenir au moins 40 mL d'urine. Les urines recueillies sur une période de 24 heures ne sont pas acceptables pour la culture des mycobactéries. Une croissance excessive de la flore normale et une exposition prolongée à l'acidité de l'urine réduiront la viabilité des mycobactéries qui pourraient être présentes. Le prélèvement des urines s'effectue de la même façon qu'un échantillon à mi-jet. Il faut bien nettoyer la zone autour de l'urètre pour éliminer la contamination par la flore normale qui pourrait inclure des mycobactéries non tuberculeuses.

Liquides organiques

Même en présence d'une maladie symptomatique, la plupart des liquides organiques normalement stériles (liquide céphalo-rachidien [LCR], pleural, péritonéal, péricardique) contiennent seulement une petite quantité de mycobactéries. Aussi, est-il recommandé de recueillir le plus de liquide possible parce que les gros échantillons se prêtent plus facilement à la culture, sont moins sujets aux variations entre échantillons, offrent une plus grande probabilité de détection et réduisent le temps de détection. Pour le LCR, il faut prélever au moins 2 mL. Si l'on peut voir un caillot en forme de « toile d'araignée », il faut envisager une méningite tuberculeuse et réserver une partie du LCR pour la

culture. L'utilisation de plusieurs échantillons de LCR augmentera la probabilité d'obtenir un résultat probant au frottis et à la culture.

Biopsies

La biopsie des tissus est souvent la technique diagnostique la plus sensible en cas de tuberculose extra-pulmonaire. Par exemple, l'excision des ganglions lymphatiques offre une sensibilité de 80 % pour la détection d'une adénite tuberculeuse. Il *ne faut pas* placer les échantillons dans du formaldéhyde. Les tissus pour biopsie doivent être envoyés dans un contenant stérile sec sans solution saline ou avec une très petite quantité de solution saline (moins de 5 mL). Un volume important de solution saline dilue l'échantillon et rend la récupération des mycobactéries plus difficile.

Expédition et transport

Les échantillons doivent être envoyés au laboratoire dans les plus brefs délais. S'il n'est pas possible de traiter l'échantillon dans l'heure qui suit son arrivée, il faut le placer au réfrigérateur à 4 °C (ne pas le congeler) et le protéger de la lumière. Les échantillons cliniques, comme les expectorations, ne sont pas plus infectieux que les autres et doivent donc être manipulés de la même manière que tous les échantillons cliniques. Les cultures de *M. tuberculosis* sont beaucoup plus dangereuses. Aussi faut-il suivre des protocoles rigoureux pour l'emballage et l'expédition des cultures de mycobactéries[36].

Frottis et microscopie

La coloration par un fluorochrome est de loin la méthode la plus utilisée pour l'examen initial d'échantillons cliniques, parce qu'elle nécessite l'emploi d'objectifs à grossissement plus faible que la coloration de Ziehl-Neelsen classique, ce qui permet d'examiner plus d'échantillons au cours d'une période donnée. Il reste cependant que la sensibilité de toutes les méthodes de coloration est inférieure à la culture : en effet, il faut un minimum de 5×10^3-10^4 bacilles par millilitre d'expectorations pour permettre la détection par microscopie avec la coloration à l'auramine et 10^5 organismes par millilitre si l'on utilise la coloration de Ziehl-Neelsen. En revanche, la culture permet la détection d'aussi peu que 10 à 100 organismes viables[27].

La sensibilité globale de l'examen direct des frottis varie de 22 % à 80 %[47-49] selon le type d'échantillon, la population étudiée, la technique de coloration, la technique de concentration et l'expérience du technologue. La sensibilité est plus élevée dans le cas des échantillons respiratoires que des autres types d'échantillons, en particulier les liquides organiques.

La spécificité de l'examen direct des frottis est élevée dans le cas des mycobactéries, bien que d'autres genres de bactéries puissent à l'occasion contenir des organismes

acido-alcoolo-résistants. Il importe de se rappeler que toutes les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont acido-alcoolo-résistantes. Aussi, un frottis positif pour des BAAR révèle-t-il presque toujours la présence d'une mycobactériose, mais non pas nécessairement d'une tuberculose.

Lorsque des BAAR sont observés sur le frottis, le nombre de bacilles est indiqué selon une méthode semi-quantitative décrite au tableau 3.

Tableau 3
Nombre de bacilles observés à la microscopie et interprétation par le laboratoire[33]

(Nombre de BAAR observés selon la méthode de coloration)		
Coloration à la fushine Ziehl-Neelsen (grossissement X 1000)	**Coloration au fluorochrome (grossissement X 250)**	**Rapport de laboratoire**
0	0	Négatif
1-2 par 300 champs (3 balayages)	1-2 par 30 champs (1 balayage)	Douteux, répéter
1-9 par 100 champs (1 balayage)	1-9 par 10 champs	1+
1-9 par 10 champs	1-9 par champ	2+
1-9 par champ	10-90 par champ	3+
>9 par champ	>90 par champ	4+

Culture des mycobactéries

La culture de *M. tuberculosis* est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic. Dans le cas de la tuberculose pulmonaire, la sensibilité de la culture de trois expectorations est supérieure à 90 %, mais il faut six échantillons pour atteindre une sensibilité de 100 %[27]. C'est pour cette raison qu'on recommande l'ensemencement de trois échantillons d'expectorations, car ce nombre satisfait à la fois aux exigences de sensibilité et d'efficience. On considère en général qu'une seule culture positive pour *M. tuberculosis* définit un cas de tuberculose évolutive. Il convient toutefois de rappeler que, dans certains cas, les cultures peuvent être faussement positives en raison d'une contamination croisée des échantillons au laboratoire[50,51]. C'est pourquoi si le laboratoire ne signale qu'une culture est positive, en particulier si le délai de détection est long et/ou s'il y a seulement quelques colonies et que la suspicion clinique est très faible, il importe de lui signaler la possibilité d'une culture faussement positive et d'effectuer les vérifications appropriées (en général, cela signifiera qu'il faudra avoir recours à des analyses d'empreintes génétiques).

Identification des espèces de mycobactéries[32-34]

1. **Tests biochimiques.** Dans le passé, on identifiait les mycobactéries selon leur vitesse de croissance et leur pigmentation de même qu'à l'aide de tests biochimiques. Par exemple, *M. tuberculosis* est une mycobactérie non chromogène. Ces tests étaient bien standardisés et peu coûteux, mais il fallait attendre de deux à quatre semaines après la détection de la croissance pour avoir les résultats. Aussi, ces tests ne sont-ils plus utilisés dans les laboratoires canadiens aujourd'hui.
2. **NAP.** Le test NAP est réalisé en laboratoire avec le système BACTEC 460 pour identifier les bactéries appartenant au complexe *M. tuberculosis*. Il inhibe la croissance des bactéries appartenant au complexe *M. tuberculosis*, mais non celle des autres mycobactéries.
3. **CLHP.** La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) analyse les lipides de la paroi cellulaire des mycobactéries. Cette méthode présente des difficultés sur le plan technique et exige de l'équipement coûteux, aussi n'est-elle disponible que dans certains laboratoires de référence au Canada.
4. **Sondes d'ADN.** On trouve maintenant sur le marché des sondes d'acides nucléiques qui permettent d'identifier un grand nombre d'espèces de mycobactéries, dont le complexe *M. tuberculosis*, le complexe *M. avium*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae* et *M. kansasii* (Accuprobe; Gen-Probe, San Diego, Californie). Les résultats sont disponibles en 2 heures, mais ces sondes ne peuvent être utilisées que sur les cultures positives car elle ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter la présence de mycobactéries dans les échantillons cliniques. Les sondes utilisées pour l'identification des mycobactéries autres que *M. tuberculosis* sont rarement disponibles dans les laboratoires canadiens et sont très coûteuses.

Tests d'amplification

(voir aussi le chapitre II-A, Les aspects bactériologiques des mycobactérioses)

Il existe maintenant des tests d'amplification pour la détection de *M. tuberculosis* dans des échantillons cliniques. Ces tests comportent deux étapes. Dans un premier temps, on amplifie des segments spécifiques de l'ADN de *M. tuberculosis*, ensuite on a recours à des sondes d'acides nucléiques pour détecter l'ADN amplifié. La plupart des tests commerciaux permettent d'obtenir des résultats en 4 à 6 heures. Lorsqu'elles sont utilisées sur des échantillons cliniques d'expectorations, ces épreuves offrent une sensibilité d'environ 95 % dans le cas des échantillons pour lesquels le frottis était positif, et de 50 % à 60 % lorsque le frottis était négatif[52-54]. Quant à la spécificité, elle est excellente, soit de 98 %. À l'heure actuelle, ces épreuves ne sont recommandées que pour les échantillons respiratoires dont le frottis était positif. Leur utilité pourrait

s'accroître dans un avenir prochain si l'on parvient à améliorer leur sensibilité et à abaisser leur coût.

Empreinte génétique des souches d'ADN

La technique normalisée d'analyse des polymorphismes de taille des fragments de restriction (RFLP) repose sur les différences dans le nombre et l'emplacement des sites d'une séquence d'insertion chromosomique, IS6110, qui est présente dans la grande majorité des souches de *M. tuberculosis*. Cette méthode fournit un outil très puissant pour déterminer si les isolats appartiennent à la même souche ou à des souches différentes[55-57]. Elle a été utilisée pour les enquêtes sur les éclosions afin de distinguer les rechutes des cas de réinfection ou encore pour détecter la contamination croisée des échantillons de laboratoire. La technique est cependant offerte par seulement quelques laboratoires de référence au Canada et, jusqu'ici, elle a été utilisée surtout pour la recherche épidémiologique.

Sérologie

Une épreuve sérologique pour le diagnostic de la tuberculose a été décrite pour la première fois en 1898. Il faut toutefois déplorer qu'un siècle plus tard, il n'existe toujours aucune épreuve sérologique exacte pour le diagnostic de la tuberculose évolutive. Outre le fait qu'elles étaient assez grossières, les premières épreuves n'étaient pas normalisées, ce qui explique leur manque de sensibilité et de spécificité[58]. De nouveaux antigènes faisant appel à la technique ELISA (technique immuno-enzymatique) offrent une meilleure spécificité.

Références

1. Menzies D. *Interpretation of repeated tuberculin tests.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:15-21.
2. Chaparas SD. *Multiple puncture tuberculin tests.* Pediatr Infect Dis J 1987;6(5):496-7.
3. Research Committee of the British Thoracic Association. *Reproducibility of the tine tuberculin test.* Br J Dis Chest 1982;76:75-8.
4. Stead WW. *Annual tuberculosis screening of hospital employees: An idea whose time has not passed.* Am Rev Resp Dis 1987;136:803-4.
5. Palmer CE. *Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis.* Am Rev Tuberc 1953;68:678-94.
6. Howard TP, Solomon DA. *Reading the tuberculin skin test: who, when, and how?* Arch Intern Med 1988;148:2457-9.

7. Duboczy BO, Brown BT. *Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction*. Am Rev Resp Dis 1960;82:60-7.

8. Sokal JE. *Measurement of delayed skin-test responses*. N Engl J Med 1975;293:501-2.

9. Tarlo SM, Day JH, Mann P, et coll. *Immediate hypersensitivity to tuberculin in vivo and in vitro studies*. Chest 1977;71(1):33-7.

10. Guld J. *Quantitative aspects of the intradermal tuberculin test in humans*. Acta Tuberc Scand 1954;30:26-36.

11. Makowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et coll. *Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons*. Ann Intern Med 1993;119:185-93.

12. Kardjito T, Donosepoetro M. *The Mantoux test in tuberculosis: correlations between the diameters of the dermal responses and the serum protein levels*. Tuberc 1981;62:31-5.

13. Stead WW, To T. *The significance of the tuberculin skin test in elderly persons*. Ann Intern Med 1987;107:837-42.

14. Menzies D, Chan C-H, Vissandjee B. *Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1915-21.

15. Menzies RI, Vissandjee B, Rocher I, et coll. *The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal*. Ann Intern Med 1994;120:190-8.

16. Jeanes CWL, Davies JW, McKinnon NE. *Sensitivity to "atypical" acid-fast mycobacteria in Canada*. Can Med Assoc J 1969;100:1-8.

17. Lifschitz M. *The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children*. Pediatrics1965;36:624-7.

18. Margus J, Khassis Y. *The tuberculin sensitivity in BCG vaccinated infants and children in Israel*. Acta Tuberc Pneumonol Scand 1965;46:113-22.

19. Karalliede S, Katugha L, Uragoda C. *The tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth*. Tuberc 1987;68:33-8.

20. Menzies RI, Vissandjee B. *Effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity*. Am Rev Resp Dis 1992;145:621-5.

21. Comstock GW, Edwards LB, Nabangwang H. *Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination*. Am Rev Resp Dis 1971;103:572-5.

22. Horwitz O, Bunch-Christensen K. *Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects*. Bull World Health Organ 1972;47:49-58.

23. Ferebee SH, Mount FW. *Evidence of booster effect in serial tuberculin testing*. Am Rev Resp Dis 1963;88:118-9.

24. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, et coll. *The influence of Calmette-Guérin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults*. Am Rev Resp Dis 1990;142:24-8.

25. Knight RA, Kabakjian ME, William H, et coll. *An investigation of the influence of PPD-B hypersensitivity on the booster effect associated with multiple tuberculin tests with PPD-S*. Am Rev Resp Dis 1963;88:119.

26. Ferebee SH. *Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis*. Adv Tuberc Res 1969;17:28-106.

27. Toman K. *Tuberculosis - case-finding and chemotherapy: questions and answers*. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1979.

28. Evans KD, Nakasone AS, Sutherland PA, et coll. *Identification of **Mycobacterium tuberculosis** and **Mycobacterium avium-M. intracellulare** directly from primary BACTEC cultures by using acridinium-ester labeled DNA probes*. J Clin Microbiol 1992;30:2427-31.

29. Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and U.S.Department of Health and Human Services, P.H. ***Mycobacterium tuberculosis**: Assessing your laboratory*. Atlanta, Ga : Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and Centers for Disease Control and Prevention. 1999.

30. Salfinger M. *Role of the laboratory in evaluating patients with mycobacterial disease*. Clin Microbiol News 1995;17(14):108-11.

31. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. *Mycobacterium*. Dans : Balows A, éd. *Manual of clinical microbiology* (6e édition). Washington, D.C. 1991;304-39.

32. Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA, et coll. *Laboratory diagnosis of the mycobacterioses*. Dans : Weissfeld AS, éd. *Cumitech 16*. American Society for Microbiology. Washington, D.C. 1994.

33. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ Jr, et coll. *Mycobacterium*. Dans : Murray P, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, éds. *Manual of clinical microbiology* (7e édition). Washington, D.C. 1999;399-437.

34. Master RN, Isenberg HD, éds. *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington, D.C. American Society for Microbiology; 1992;3:5.9.

35. American Thoracic Society. *Levels of laboratory services for mycobacterial diseases*. Am Rev Res Dis 1983;128:213.

36. Laszlo A. *Tuberculosis: 7 laboratory aspects of diagnosis*. Can Med Assoc J 1999;160:1725-9.

37. Anderson C, Inhaber N, Menzies RI. *Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1570-4.

38. Carr DT, Karlson AG, Stilwell GG. *A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis*. Mayo Clin Proc 1967;42:23-5.

39. Elliott RC, Reichel J. *The efficacy of sputum specimens obtained by nebulization versus gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1963;88:223-7.

40. Hensler MM, Spivey CC, Jr, Dees TM. *The use of hypertonic aeorosol in production of sputum for diagnosis of tuberculosis*. Dis Chest 1961;40(639):642.

41. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, et coll. *Fibreoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis*. Euro Resp J 1988;1:804-6.

42. So SY, Lam WK, Yu DYC. *Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy*. Tuberc 1982;63:195-200.

43. Wallace JM, Deutsch AL, Harrel JH, et coll. *Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis*. Am J Med 1981;70:1189-94.

44. Chan HS, Sun AJM, Hoheisel GB. *Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis*. Lung 1990;168:215-20.

45. Bahammam A, Choudhri SH, Long R. *Utility of gastric aspirates in screening for pulmonary tuberculosis in high risk subjects: The Manitoba experience*. Can J Infect Dis 1999;10(1):69-73.

46. Abadco DL, Steiner P. *Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of* ***Mycotacterium tuberculosis*** *in childhood pulmonary tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:735-8.

47. Gordin F, Slutkin G. *The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis*. Arch Pathol Lab Med 1990;114:1025-7.

48. Boyd JC, Marr JJ. *Decreasing reliability of acid-fast smear techniques for detection of tuberculosis*. Ann Intern Med 1975;82:489-92.

49. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et coll. *Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1984;129:264-8.

50. Burman WJ, Stone BL, Reves RR, et coll. *The incidence of false-positive cultures for mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:321-6.

51. Dunlap NE, Harris RH, Benjamin WHJ, et coll. *Laboratory contamination of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *cultures*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1702-4.

52. Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM, et coll. *Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in a routine mycobacteriology laboratory*. J Clin Microbiol 1993;31(8):2049-56.

53. Jonas V, Alden MJ, Curry JI, et coll. *Detection and identification of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *directly from sputum sediments by amplification rRNA*. J Clin Microbiol 1993;31(9):2410-6.

54. Nolte FS, Metchock B, McGowan JE, et coll. *Direct detection of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization*. J Clin Microbiol 1993;31(7):1777-82.

55. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et coll. *An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus.* N Engl J Med 1992;326(4):231-5.

56. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, et coll. *Occurrence and stability of insertion sequences in **Mycobacterium tuberculosis** complex strains: Evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis.* J Clin Microbiol 1991;29(11):2578-86.

57. Hermans PW, van Soolingen D, Dale JW, et coll. *Insertion element IS986 from **Mycobacterium tuberculosis**: a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis.* J Clin Microbiol 1990;28(9):2051-8.

58. Daniel TM, Debanne SM. *The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay.* Am Rev Resp Dis 1987;135:1137-51.

Chapitre II-D

La tuberculose non respiratoire (extrapulmonaire)

Définition

Le terme tuberculose extrapulmonaire désigne habituellement toutes les formes de tuberculose autres que la forme pulmonaire. Étant donné qu'environ 60 % de tous les cas de tuberculose au Canada sont des cas de tuberculose pulmonaire, il s'ensuit que 40 % sont extrapulmonaires. Il survient cependant une certaine confusion lorsque les termes « respiratoire » et « non respiratoire » et « pulmonaire » et « extrapulmonaire » sont employés indifféremment parce que ces termes ne sont pas synonymes. On considère généralement que la tuberculose de l'appareil respiratoire englobe la tuberculose pulmonaire, miliaire, pleurale, primaire, laryngée et les autres formes respiratoires (rapport annuel du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada), alors que la tuberculose pulmonaire désigne uniquement les cas où il y a atteinte des poumons et des voies aériennes. S'il est vrai que les termes « pulmonaire/extrapulmonaire » sont d'un usage plus courant, les termes « respiratoire » et « non respiratoire » sont plus pratiques en ce sens qu'ils font la distinction entre toutes les formes de la maladie qui sont potentiellement transmissibles et celles qui ne le sont presque jamais. Au Canada, environ 75 % des cas sont des cas de tuberculose respiratoire contre 25 % qui sont des cas non respiratoires (tableau 1[1]). À l'exception de la tuberculose miliaire ou disséminée, la tuberculose du système respiratoire ne sera pas abordée dans le présent chapitre (se reporter aux chapitres II-B et II-C pour une discussion de la tuberculose du système respiratoire).

La déclaration des cas de tuberculose non respiratoire (extrapulmonaire) de même que les comparaisons des séries de cas ont soulevé des difficultés en raison du manque d'uniformité dans la classification des cas dans lesquels il y avait à la fois une localisation pulmonaire et extrapulmonaire. Certains ont choisi de ne déclarer que la principale localisation de l'infection. D'autres ont déclaré les deux, mais en mettant l'accent sur la maladie non respiratoire en

Tableau 1
Localisation de la maladie et origine ethnique des cas de tuberculose déclarés au Canada en 1995

	Origine ethnique : nombre et pourcentage des cas									
Localisation	Indien inscrit		Personne née à l'étranger		« Autre » Canadien*		Inconnu		Total	
Respiratoire†	230	(87)	743	(67)	444	(87)	31	(79)	1,448	(75)
Non respiratoire	34	(13)	370	(33)	66	(13)	6	(15)	476	(25)
Inconnu	0	(0)	3	(<1)	1	(<1)	2	(5)	6	(<1)
TOTAL	**264**	**(100)**	**1,116**	**(100)**	**511**	**(100)**	**39**	**(100)**	**1,930**	**(100)**

* Englobe les Indiens non inscrits, les Métis et les Inuits

† Englobe la tuberculose pulmonaire, miliaire, pleurale, primaire et les « autres » tuberculoses respiratoires. Les patients atteints à la fois de la forme respiratoire et non respiratoire de la maladie (65 patients [3,4 %]) ont été inclus dans le groupe des patients atteints de tuberculose respiratoire.

raison de ses conséquences sur le plan de la santé publique. Dans la mesure du possible, nous avons adopté cette deuxième approche.

Épidémiologie

Les données nationales des années 70 indiquent qu'environ 17 % de tous les cas de tuberculose au Canada avaient une localisation non respiratoire, l'appareil génito-urinaire étant le siège le plus courant de la maladie[2]. Les taux de morbidité de la tuberculose non respiratoire, à l'exception de l'adénite tuberculeuse, diminuent de façon constante tout comme les formes respiratoires de la maladie. Au cours des dernières années, les taux de tuberculose non respiratoire n'ont pas diminué, et les ganglions lymphatiques superficiels sont devenus la localisation la plus courante de l'infection : le nombre de cas de tuberculose respiratoire a chuté de 2,2 % en moyenne au Canada entre 1980 et 1995 alors que le nombre de cas non respiratoires n'a pas varié de façon importante au cours de la même période (503 en 1980 et 476 en 1995). Par conséquent, la proportion de l'ensemble des cas qui n'étaient pas des cas de tuberculose respiratoire est passée de 18 % en 1980 à 25 % en 1995 (tableau 1[1]). Une tendance semblable a été observée aux États-Unis[3].

Les raisons pour lesquelles le nombre de cas de tuberculose non respiratoire n'a que très légèrement fléchi au cours des dernières années ne sont pas très bien comprises. Ce phénomène pourrait s'expliquer en partie par le fait que de plus en plus de personnes atteintes de tuberculose au Canada sont nées à l'étranger. Comparativement aux patients qui sont nés au Canada, les personnes qui ont

immigré au Canada, en particulier celles qui sont originaires de l'Asie, sont proportionnellement beaucoup plus nombreuses à être atteintes d'une forme de tuberculose non respiratoire (tableau 1). Une autre raison qui pourrait expliquer la baisse infime du nombre de cas de tuberculose non respiratoire est l'effet exercé par l'infection à VIH sur la morbidité liée à la tuberculose. Les tuberculeux qui sont infectés par le VIH sont proportionnellement plus nombreux à être atteints de tuberculose non respiratoire, seule ou en association avec la tuberculose pulmonaire, que ceux qui ne sont pas infectés par le VIH (voir ci-dessous).

Les changements survenus dans les caractéristiques démographiques des patients atteints de tuberculose, c'est-à-dire la proportion croissante des cas nés à l'étranger, en particulier d'origine asiatique, pourrait également expliquer la prépondérance des cas non respiratoires qui présentent une atteinte des ganglions lymphatiques superficiels. Les immigrants d'origine asiatique sont particulièrement sujets à l'adénite tuberculeuse superficielle (voir ci-dessous).

Dans le passé, les Américains ont utilisé un système de classification qui faisait la distinction entre les cas de tuberculose pulmonaire et les cas extrapulmonaires. Ils ont déterminé que, après ajustement pour tenir compte d'autres variables, la proportion des cas de tuberculose extrapulmonaire chez tous les patients atteints de tuberculose selon l'âge étaient la plus élevée chez les enfants et diminuait de façon générale avec l'âge; elle était également plus élevée parmi les Noirs, les Asiatiques et les Amérindiens que chez les Blancs d'origine non hispanique, de même que parmi les patients nés à l'étranger comparativement aux patients nés aux États-Unis[3].

Pathogenèse

En tant qu'entité biologique qui dépend d'hôtes humains pour assurer sa transmission à d'autres hôtes humains afin de perpétuer l'espèce, *M. tuberculosis* doit causer une maladie respiratoire chez au moins une partie des personnes qu'il infecte s'il doit éviter l'extinction. Du point de vue de l'organisme, les cas de maladie qui surviennent dans un siège non respiratoire peuvent être considérés comme un échec de l'expression phénotypique, car ils n'entraîneront presque jamais la transmission de l'organisme à de nouveaux hôtes et constituent par conséquent un résultat non régénératif de l'interaction hôte-agent pathogène. En revanche, du point de vue de l'hôte humain, la tuberculose non respiratoire a des conséquences importantes. En effet, elle peut s'avérer beaucoup plus mortelle que la tuberculose respiratoire parce qu'elle est souvent diagnostiquée tardivement et, parfois, elle ne l'est jamais.

Comme nous l'avons expliqué au chapitre II-B, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose, les localisations non respiratoires sont ensemencés lors de la primo-infection. Dans la plupart des cas, l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et l'immunité de type hypersensibilité retardée qui sont stimulées par l'infection entraînent le confinement de ces foyers infectieux et la maladie ne

se développe pas. Il arrive parfois chez les hôtes immunocompétents et assez souvent chez les personnes immunodéprimées que l'IMC et l'hypersensibilité retardée ne parviennent pas à contenir ces foyers d'infection et une tuberculose localisée ou généralisée (disséminée) se développe un ou deux ans après la primo-infection[4]. Même lorsque les foyers infectieux sont contenus lors de la primo-infection, une réactivation peut survenir de nombreuses années plus tard après une période prolongée d'infection latente. Les facteurs de risque de réactivation sont inconnus (voir le chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie). Le facteur le plus important est sans contredit l'infection à VIH et le sida. Chez les patients qui sont à la fois porteurs de la tuberculose et de l'infection à VIH, on observe un taux très élevé de tuberculose extrapulmonaire, habituellement en plus d'une tuberculose pulmonaire[5]. Certaines études ont établi une corrélation entre ces atteintes et le nombre de CD4[6], alors que d'autres n'ont trouvé aucune corrélation semblable[7,8]. En plus des mycobactéries (dont la présence est établie par des hémocultures réalisées par centrifugation-lyse), l'adénite tuberculeuse (adénopathie douloureuse, fièvre et perte de poids) et la maladie disséminée sont des formes fréquentes de tuberculose non respiratoire chez les personnes infectées par le VIH. Les atteintes de la moelle osseuse, de l'appareil génito-urinaire et du SNC sont également courantes.

Considérations diagnostiques générales

L'augmentation de la proportion de tous les cas de tuberculose qui intéressent uniquement un siège extrapulmonaire risque de retarder le diagnostic de la tuberculose[9]. Les radiographies pulmonaires peuvent ne fournir aucun motif pour inclure la tuberculose dans le diagnostic différentiel, et la réaction au test cutané à la tuberculine peut être faussement négative. Il faut maintenir un indice de suspicion élevé de tuberculose extrapulmonaire devant des patients à risque qui présentent une fièvre d'origine inconnue ou une fièvre et des signes et symptômes évocateurs, ou encore devant les patients chez qui la biopsie met en évidence une réaction inflammatoire granulomateuse. En général, une biopsie tissulaire donne plus souvent des résultats positifs à la culture que la ponction de liquide et ces deux techniques sont supérieures à l'écouvillonnage. Les pièces de biopsie doivent être recueillies à la fois pour la culture des mycobactéries (de préférence fraîches, sinon elles doivent être conservées dans une petite quantité de solution saline) et l'examen histopathologique (dans du formaldéhyde). Si les échantillons sont conservés *uniquement* dans du formaldéhyde, il n'est alors à peu près jamais possible de récupérer l'organisme étant donné que le formaldéhyde détruit les mycobactéries. On ne saurait trop insister sur ce point : avec l'augmentation de la prévalence de souches de *M. tuberculosis* résistantes, en particulier dans les pays asiatiques, il est difficile de traiter convenablement la maladie lorsque les cultures de mycobactéries et les résultats des antibiogrammes ne sont pas disponibles.

Dans certaines formes potentiellement mortelles de tuberculose extrapulmonaire, par exemple la tuberculose du SNC ou la tuberculose disséminée, la mise en route du traitement devrait être fondée sur le diagnostic présomptif jusqu'à la confirmation de celui-ci. Dans les diverses formes de tuberculose extrapulmonaire, l'issue dépend de la rapidité avec laquelle le diagnostic est posé et le traitement instauré.

Tuberculose extrapulmonaire
(tableau 2)

Les spécialistes s'entendent généralement pour dire que l'ensemencement des sièges respiratoires et non respiratoires lors de la primo-infection est favorisé par une bonne circulation sanguine et une élévation de la tension en oxygène[4], par exemple, dans les sommets des poumons, le cortex rénal et les extrémités des os longs. Pour des raisons qui sont encore inconnues, certains organes réticulo-endothéliaux, comme le foie, la rate et la moelle osseuse, peuvent être ensemencés, mais deviennent rarement le siège de la maladie, vraisemblablement parce que les organismes sont éradiqués efficacement[4], alors que dans d'autres, par exemple, les ganglions lymphatiques, la maladie est très courante. Ces constatations et d'autres, comme la prévalence élevée de l'adénopathie due à *M. bovis* avant la pasteurisation du lait, ont nourri le débat au sujet de la nature locale par opposition au caractère généralisé des adénopathies superficielles[10].

Tableau 2
Nombre de cas de tuberculose et taux pour 100 000 habitants, selon la localisation de la maladie, Canada 1995

Localisation de la maladie	Nombre de cas	(%)	Taux pour 100 000 habitants
Respiratoire (N'englobe pas la tuberculose disséminée)	1 404	(73)	4,8
Non respiratoire			
Ganglion lymphatique	251	(13)	0,8
Génito-urinaire	56	(3)	0,2
Disséminée*	44	(2)	0,1
Ostéo-articulaire	42	(2)	0,1
Abdominale	28	(1)	0,1
SNC	22	(1)	0,1
Autre	77	(4)	0,3
Localisation inconnue	6	(<1)	0
TOTAL	**1 930**		**6,5**

* Ici, la tuberculose disséminée est classée parmi les tuberculoses non respiratoires.

i) ***Adénite tuberculeuse superficielle.*** Presque toutes les formes de tuberculose intéressent les ganglions lymphatiques régionaux. Il n'est pas rare que les ganglions intrathoraciques soient touchés lors de la primo-infection, de la maladie pulmonaire post-primaire avancée ainsi que chez les patients infectés par le VIH ou atteints du sida. Dans de rares cas, les ganglions intrathoraciques peuvent être le siège principal de la maladie post-primaire chez les patients immunocompétents. Cependant, ce sont les ganglions extrathoraciques, en particulier les ganglions cervicaux, qui sont le plus souvent atteints dans la tuberculose post-primaire : les triangles antérieur et postérieur du cou sont atteints dans 70 % des cas alors que les ganglions inguinaux et axillaires représentent 30 % des cas[11]. La maladie est indolente et se présente généralement comme une masse cervicale unilatérale qui n'est ni douloureuse ni sensible. Avec le temps, les ganglions peuvent devenir fluctuants et se drainer spontanément en formant une fistule. Les symptômes constitutionnels sont rares, sauf chez les personnes infectées par le VIH[10,12]. La biopsie-exérèse représente la meilleure intervention à visée diagnostique car elle confirme l'infection dans 80 % des cas. La biopsie à l'aiguille fine permet de poser le diagnostic dans 60 % des cas[10]. Les biopsies par incision ne sont pas encouragées en raison du risque de formation d'une fistule au site de l'incision. Le médecin traitant doit envisager la possibilité d'une tuberculose avant l'intervention diagnostique afin de faire subir aux échantillons des épreuves mycobactériologiques et histopathologiques.

Au Canada, l'adénite tuberculeuse superficielle est particulièrement répandue chez les immigrants d'origine asiatique[13]. Des données de l'Alberta pour la période de 1994 à 1998, peuvent être considérées comme représentatives des caractéristiques démographiques de la maladie dans les provinces et les territoires qui acceptent un grand nombre de nouveaux immigrants (tableau 3). Parmi les immigrants asiatiques, les jeunes femmes adultes sont les plus sujettes aux atteintes des ganglions, qui sont habituellement l'unique siège de l'infection. Les raisons de cet organotropisme lié à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique sont inconnues.

La tuberculose des ganglions lymphatiques superficiels répond bien à la chimiothérapie antituberculeuse (voir ci-dessous) et l'on peut s'attendre à une guérison sans séquelle chez 70 % des patients. Les ganglions peuvent réapparaître ou devenir plus volumineux pendant le traitement. On croit qu'il pourrait s'agir d'une réaction immunologique à la protéine tuberculeuse, mais dans la plupart des cas, elle se résorbe spontanément[14]. La fluctuation, la suppuration, la formation de fistules et la rupture des tissus cicatriciels surviennent dans une minorité des cas. À la fin du traitement, 10 % des patients pourraient avoir des ganglions résiduels. Après le traitement, les ganglions peuvent devenir plus volumineux ou réapparaître, mais ce phénomène est habituellement transitoire. Ces manifestations ne signent pas nécessairement une rechute non plus que la persistance des ganglions laisse-t-elle présager une rechute. Les interventions chirurgicales,

Tableau 3
Adénite superficielle dans les déclarations de tuberculose, selon le lieu de naissance et l'âge, Alberta 1994-1998

Localisation	Âge (années)	Cinq principaux NE*		Autres NE		Nés au Canada		TOTAL	
		H	F	H	F	H	F	H	F
Ganglions lymph.†	< 20	0	4	1	2	1	2	2	8
	20-39	8	26	3	6	0	2	11	34
	40-59	3	18	4	6	2	3	9	27
	> 60	1	6	1	5	0	4	2	15
	Sous-total	**12**	**54**	**9**	**19**	**3**	**11**	**24**	**84**
Ganglions lymph.† et respiratoire‡†	< 20	1	0	0	0	0	0	1	0
	20-39	0	6	0	2	1	0	1	8
	40-59	1	2	0	0	1	1	2	3
	> 60	1	1	0	0	0	1	1	2
	Sous-total	**3**	**9**	**0**	**2**	**2**	**2**	**5**	**13**
Autres formes respiratoires	< 20	3	2	1	3	25	18	29	23
	20-39	27	20	16	14	40	28	83	62
	40-59	17	12	10	5	38	19	65	36
	> 60	51	33	23	29	51	46	125	108
	Sous-total	**98**	**67**	**50**	**51**	**154**	**111**	**302**	**229**
Autres formes non respiratoires	< 20	2	0	0	0	0	1	2	1
	20-39	10	11	3	10	2	6	15	27
	40-59	2	10	5	3	5	8	12	21
	> 60	3	13	2	5	5	5	10	23
	Sous-total	**17**	**34**	**10**	**18**	**12**	**20**	**39**	**72**
TOTAL		**130**	**164**	**69**	**90**	**171**	**144**	**370**	**398**

* Désigne les cinq principaux pays d'où provenaient les cas de tuberculose nés à l'étranger (NE) : Chine, Hong Kong, Inde, Philippines, Vietnam

† Peut englober des cas où il y a une autre localisation non respiratoire en plus des ganglions lymphatiques.

‡ Respiratoire désigne la tuberculose pulmonaire (primaire et post-primaire), pleurale, miliaire, laryngée et les « autres » formes de tuberculose respiratoire.

hormis celles qui sont à visée diagnostique, ne devraient être pratiquées que pour soulager la gêne causée par l'hypertrophie ganglionnaire ou par les ganglions tendus et mobiles[15].

Il importe de distinguer les complexes *M. tuberculosis* et *M. avium* : ce dernier est de loin la cause la plus fréquente d'adénopathies chez les enfants nés au Canada qui ne sont pas d'origine autochtone[16]. En général, l'enfant est bien portant, est âgé de moins de 5 ans, n'a pas d'antécédents de

contacts avec la tuberculose et ses radiographies pulmonaires sont normales. Le test cutané à la tuberculine est habituellement légèrement positif. L'infection intéresse généralement les ganglions cervicaux hauts et sous-maxillaires. La pathologie est semblable à celle qui est observée chez les personnes infectées par *M. tuberculosis*. L'exérèse chirurgicale du ganglion atteint est habituellement curative.

ii) ***Tuberculose génito-urinaire.*** Lors de la primo-infection, *M. tuberculosis* gagne la corticale du rein par voie hématogène. Des années plus tard, si le bacille n'est pas confiné, il descendrait dans le tubule rénal, serait entraîné mécaniquement dans l'anse de Henle, où, dans la portion médullaire – avec son mauvais système de défense de l'hôte – il pourrait se développer. Bien que les deux reins soient touchés, les atteintes rénales graves sont souvent asymétriques, de sorte que l'insuffisance rénale est rare[17].

Les patients peuvent présenter une pyurie aseptique asymptomatique, une pollakyurie, une dysurie et des douleurs lombaires ressemblant à celles de la pyélonéphrite aiguë. Les douleurs dorsales ou lombaires sont souvent dues à une obstruction calicielle ou urétrale. D'autres symptômes peuvent être imputables à un défaut de la concentration urinaire, à une atteinte de la vessie se traduisant par une diminution de la capacité vésicale et une incapacité de vider complètement la vessie ou à une surinfection non mycobactérienne. Les antibiotiques comme les quinolones, utilisées pour traiter cette dernière, pourraient compromettre la capacité du laboratoire d'isoler *M. tuberculosis* et, par conséquent, ne devraient pas être administrés dans les 48 heures qui précèdent le prélèvement des échantillons d'urine qui seront soumis aux analyses mycobactériologiques. Nombre de patients atteints de tuberculose rénale demeurent asymptomatiques et les signes radiologiques sont absents au début de la maladie. L'examen des urines n'est pas nécessairement anormal.

La première lésion perceptible à la radiologie est une érosion et une distorsion calicielle[18]. Par la suite, l'infection suit la voie descendante et les petits calices, l'urètre, la vessie et, chez les hommes, la prostate, les vésicules séminales, l'épididyme et les testicules peuvent être atteints. La pyélographie intraveineuse est l'examen radiologique de choix, mais l'échographie et la tomographie peuvent également être utiles[17].

Le diagnostic repose avant tout sur la culture des urines : en effet, entre 80 % et 90 % des patients qui présentent une tuberculose génito-urinaire auront des cultures positives. Il est recommandé de mettre en culture de trois à cinq premières urines du matin pour obtenir un rendement optimal[17,19]. La recherche des BAAR par frottis est un examen moins fiable. Parfois, dans des cas très suspects qui sont négatifs aux examens bactériologiques, il peut être indiqué de procéder à une biopsie échoguidée à l'aiguille fine du rein[17].

Les lésions qui s'accompagnent d'un rétrécissement du système collecteur tendent à évoluer pendant le traitement. Aussi importe-il d'intervenir pour maintenir la perméabilité de l'urètre.

La tuberculose génitale est rare chez la femme dans les pays industrialisés; dans les pays en voie de développement, elle est observée avant tout chez les femmes en âge de procréer qui n'ont jamais été enceintes[17]. L'ensemble de l'appareil génital peut être atteint; cependant, pour des raisons qui sont encore inconnues, entre 90 % et 100 % des patientes qui présentent une tuberculose génito-urinaire ont une infection des trompes de Fallope, et l'atteinte est habituellement bilatérale[17]. La tuberculose génito-urinaire est généralement diagnostiquée dans le contexte des investigations pour un cas d'infertilité ou de l'évaluation d'une métrorragie, de douleurs pelviennes ou de masses annexielles. À une époque, la tuberculose était l'une des principales causes de l'infertilité et devrait toujours être incluse aujourd'hui dans le diagnostic différentiel de cet état. Le diagnostic d'une tuberculose génito-urinaire chez la femme nécessite le recours à une combinaison de techniques microbiologiques, histologiques et radiographiques. Les cultures de *M. tuberculosis* peuvent être réalisées sur divers types d'échantillons, en particulier des pièces de biopsie de l'endomètre, du sang menstruel et, plus rarement, du liquide péritonéal. Le traitement permettra d'obtenir la guérison microbiologique et clinique, mais ni le traitement médical ni la chirurgie ne permettent de rétablir la fertilité[17].

Chez l'homme, la tuberculose génito-urinaire se manifeste par un oedème parfois douloureux du scrotum et plus rarement par l'apparition d'une épididymite aiguë[17]. À l'examen, l'épididyme a souvent une texture caoutchouteuse ou nodulaire. Chez entre 50 % et 75 % des patients, il y a un épaississement palpable du canal déférent. Il faut souvent recourir à la biopsie de l'épididyme pour poser le diagnostic. La biopsie à l'aiguille fine a aussi été utilisée avec succès dans ce contexte. Toute infection du tractus génital chez les hommes et les femmes devrait inciter à chercher une tuberculose des voies urinaires.

iii) ***Tuberculose disséminée (tuberculose miliaire).*** La tuberculose disséminée représente entre 2 % et 3 % des cas de tuberculose et résulte de la dissémination du bacille à la plupart des organes par voie hématogène. Les bacilles pénètrent la circulation sanguine au cours des premiers stades de la primo-infection, avant que le système immunitaire de l'hôte n'ait monté une défense complète ou plus tard au cours de la réactivation de la maladie dans une localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire (tuberculose généralisée tardive)[20]. La maladie peut être reconnue par un aspect miliaire sur des radiographies pulmonaires ou, chez les patients dont les radiographies pulmonaires n'ont pas cet aspect, par une biopsie de la moelle osseuse ou une hémoculture positive pour *M. tuberculosis* ou par la présence de nombreux granulomes tuberculeux à l'analyse histopathologique[21].

Lorsque la prévalence de la tuberculose est élevée, la tuberculose disséminée survient le plus souvent chez les enfants alors que si la prévalence est faible, la tuberculose disséminée est surtout une maladie des adultes, y compris des personnes âgées et des personnes infectées par le VIH. La fièvre, l'anorexie, la perte de poids et la faiblesse sont des symptômes courants alors que la toux et la dyspnée sont plus rares. À cause du manque de spécificité de ces symptômes, la maladie est souvent diagnostiquée tardivement et il arrive même qu'elle ne soit pas diagnostiquée, ce qui explique le taux de mortalité élevé. Une proportion importante des patients présentent une fièvre d'origine inconnue, et les radiographies pulmonaires de même que les tests cutanés à la tuberculine peuvent s'avérer négatifs[21]. Le diagnostic est difficile à poser, et il faut avoir un indice élevé de suspicion et mettre en route le traitement avant la confirmation du diagnostic afin de prévenir les complications et le décès. Les biopsies transbronchique, thoracospique ou chirurgicale et la biopsie de la moelle osseuse et du foie permettront souvent de mettre en évidence des granulomes caséeux ou des bacilles acido-alcoolo-résistants avec des colorations spéciales, ce qui justifie l'instauration précoce de la chimiothérapie antituberculeuse. Dans d'autres cas, en particulier dans les cas associés au VIH, les hémocultures peuvent être positives.

iv) ***Tuberculose ostéo-articulaire.*** Dans la plupart des cas, la tuberculose ostéo-articulaire se manifesterait sous forme d'ostéomyélite à partir de foyers situés dans les zones cartilagineuses d'accroissement des os longs où l'irrigation sanguine est meilleure. Parce que ces zones cartilagineuses ou métaphyses sont habituellement situées à proximité des articulations, on présume que l'infection se propage localement dans les interlignes articulaires, donnant lieu à une arthrite tuberculeuse[22]. Les manifestations locales, comme la douleur, prédominent et, en l'absence de traitement, des collections purulentes, appelées abcès froids, peuvent apparaître au niveau du foyer osseux et articulaire ou à proximité de celui-ci. Les localisations rachidiennes et vertébrales de la tuberculose sont les plus fréquentes. Il existe deux formes distinctes de la maladie : la forme classique (spondylodiscite) et une forme atypique de plus en plus courante caractérisée par une spondylite sans atteinte discale[23,24]. Souvent, l'infection se propage sous le ligament commun vertébral antérieur, et des abcès paraspinaux d'apparence fusiforme peuvent se développer et se drainer dans l'aine. Chez les enfants et les adolescents, ce sont le plus souvent les vertèbres thoraciques qui sont atteintes alors que chez les adultes, les vertèbres lombaires représentent la localisation la plus courante[22]. Dans certains cas, il peut se produire une angulation ainsi qu'une compression et des lésions vasculaires de la moelle épinière. Il peut être nécessaire de recourir à la chirurgie, et des chercheurs ont récemment passé en revue les indications de cette modalité[25].

D'ordinaire, l'arthrite tuberculeuse est une monoarthrite atteignant les grosses articulations. La microscopie du liquide synovial est peu sensible,

mais les cultures seraient positives dans 79 % des cas[26]. La biopsie synoviale suivie de la culture peut être nécessaire et se révèle hautement sensible pour le diagnostic[27]. L'ostéomyélite d'autres régions du squelette est rare mais peut néanmoins survenir.

v) ***Tuberculose péritonéale et gastro-intestinale.*** Les cas de tuberculose péritonéale et gastro-intestinale surviennent avec une fréquence égale. Dans les localisations péritonéales, les symptômes initiaux courants sont un oedème abdominal (en particulier chez les patients présentant une cirrhose alcoolique), de la fièvre, une perte de poids, des douleurs abdominales et des diarrhées[28-31]. Le liquide d'ascite est exsudatif avec une prédominance de lymphocytes, mais lorsqu'une tuberculose péritonéale vient compliquer une dialyse péritonéale chronique, les neutrophiles peuvent prédominer. Des taux d'adénosine désaminase supérieurs à 50 U/L évoquent fortement le diagnostic[30]. La mise en culture d'un volume important de liquide ascitique (1 litre) après centrifugation donne un rendement élevé. La laparoscopie avec biopsie représente la meilleure technique diagnostique.

L'atteinte gastro-intestinale se caractérise habituellement par une localisation iléo-caecale, jéjuno-iléale ou anorectale. Les lésions peuvent être ulcératives, étranglées ou hypertrophiques. Les patients atteints de tuberculose iléo-caecale peuvent présenter des caractéristiques cliniques et radiologiques qui sont identiques à celles de la maladie de Crohn. Tout cas suspect de maladie de Crohn chez des Canadiens d'origine autochtone et des personnes nées à l'étranger doit évoquer la possibilité d'une tuberculose intestinale. S'il est vrai que la coloscopie avec biopsie représente la technique diagnostique de choix, il reste que le diagnostic est souvent posé seulement après laparotomie[30].

L'adénite mésentérique représente une minorité de cas, et ces patients présentent souvent des masses abdominales.

vi) ***Tuberculose du SNC.*** La tuberculose du SNC englobe la méningite tuberculeuse et le tuberculome cérébral. La méningite, avec ou sans tuberculome, survient chez environ 75 % des patients alors que le tuberculome seulement peut être observé dans 25 % des cas[32]. La méningite tuberculeuse a souvent des séquelles dévastatrices : par exemple, un déficit neurologique permanent dans 25 % des cas et une mortalité de 25 %[32]. On croit que la lésion initiale est un tubercule dans la couche superficielle du cortex qui se rompt dans l'espace sous-arachnoïdien. Les lésions cérébrales sont imputables aux effets de l'exsudat granulomateux qui entraîne une élévation de la pression intracrânienne due à l'hydrocéphalie obstructive et un infarctus des noyaux gris et du tronc cérébral secondaire à la périartérite des vaisseaux sanguins qui alimentent ces structures[33]. L'issue de l'infection dépend de l'âge, du traitement actif de la pression intracrânienne élevée causée par l'hydrocéphalie obstructive et, surtout, du stade lors du diagnostic de l'infection[34].

C'est la forme de tuberculose qui progresse le plus rapidement : 50 % des cas sont malades pendant moins de deux semaines avant que le diagnostic soit posé. L'évolution clinique de la maladie se caractérise par des maux de tête, de la fièvre, un méningisme, une paralysie des nerfs crâniens, des crises d'épilepsie, un coma et la mort.

La pression du liquide céphalorachidien (LCR) est souvent normale. Les taux de glucose du LCR sont inférieurs à ceux du sérum alors que les taux de protéines sont élevés. Une pléocytose modérée où prédominent les lymphocytes doit évoquer le diagnostic. Bien qu'elles soient couramment utilisées, les techniques bactériologiques sont généralement considérées comme inefficaces pour le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse parce qu'il y a trop peu de bacilles dans le LCR pour permettre la mise en évidence de l'infection par frottis et que la culture peut nécessiter plusieurs semaines[35]. L'échantillonnage répété pourrait améliorer considérablement le rendement du frottis et de la culture. Il est vraisemblable que la PCR (amplification par la polymérase) associée ou non à des techniques sérologiques permettra de poser le diagnostic plus rapidement[32,36]. Il y a lieu de mettre en route la chimiothérapie dès que le diagnostic est soupçonné afin de prévenir les complications[32]. Une intervention neurochirurgicale peut être indiquée pour les complications comme l'hydrocéphalie ou, moins probablement, de gros abcès locaux.

vii) ***Autres localisations.*** La tuberculose est une maladie systémique qui peut atteindre n'importe quel organe. Ceux qui peuvent être atteints sont le péricarde[37,38] et les surrénales[39], dont l'issue est potentiellement mortelle, ainsi que la peau, les yeux et les oreilles.

On doit envisager une insuffisance surrénale chez tous les patients atteints d'une tuberculose évolutive ou ayant déjà eu une tuberculose dans le passé dont l'état est assez mauvais, en particulier s'ils présentent une hypotension, une hyponatrémie ou une hyperkaliémie. On peut observer ou non des calcifications surrénales.

Formes de tuberculose pouvant être mortelles à très court terme

Les complications potentiellement mortelles de la tuberculose pulmonaire post-primaire sont rares. Elles englobent l'insuffisance respiratoire, le pneumothorax et l'hémoptysie massive (tableau 4). À l'exception de l'adénite tuberculeuse, la tuberculose extrapulmonaire est souvent associée à une complication potentiellement mortelle ou à une incapacité permanente (tableau 4). S'il est vrai que la tuberculose ostéo-articulaire, la tuberculose disséminée, la tuberculose du SNC et les atteintes tuberculeuses péricardiques, surrénales et anévrismales de l'aorte représentent ensemble au plus 10 % des cas de tuberculose, elles sont responsables d'un pourcentage disproportionné d'incapacités permanentes et

de décès associés à la maladie. Selon la disponibilité de médicaments de traitement et d'après l'état immunitaire du malade, la présence d'une tuberculose multirésistante peut-être potentiellement mortelle à court terme[42].

Tableau 4

Formes de tuberculose qui sont potentiellement mortelles à court terme

1. **Respiratoire**	a) La tuberculose pulmonaire cavitaire à un stade avancé*; surtout chez les patients atteints d'une affection pulmonaire sous-jacente b) Tuberculose compliquée d'un pneumothorax c) Tuberculose compliquée d'une hémoptysie massive
2. **Tuberculose disséminée (miliaire)*** (associée à une tuberculose primaire ou post-primaire)[21]	
3. **Non respiratoire**	a) Tuberculose du SNC[32] b) Péricardite tuberculeuse[37,38] c) Tuberculose des surrénales[39] d) Anévrysme tuberculeux de l'aorte[41]

* La tuberculose pulmonaire cavitaire et la tuberculose disséminée peuvent toutes deux provoquer un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, mais la probabilité est plus élevée dans le cas de la tuberculose disséminée[40].

Traitement

D'ordinaire, la tuberculose extrapulmonaire répond aux mêmes chimiothérapies que la tuberculose pulmonaire (voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie)[43]. Par exemple, un régime prévoyant l'administration d'isoniazide et de rifampicine pendant six mois auquel on ajoute le pyrazinamide pendant les deux premiers mois est tout aussi efficace qu'un régime prévoyant l'administration d'isoniazide et de rifampicine pendant neuf mois et l'adjonction du pyrazinamide ou de l'éthambutol pendant les deux premiers mois pour le traitement de l'adénopathie tuberculeuse[14]. La tuberculose du SNC, la tuberculose disséminée et la tuberculose ostéo-articulaire sont des exceptions dignes de mention. Dans ces cas, un traitement prolongé est recommandé, surtout chez les enfants. Le régime thérapeutique devrait prévoir trois médicaments au cours de la phase initiale et au moins deux médicaments pendant une période d'au moins 10 mois au cours de la phase d'entretien[44].

Tel que discuté ailleurs, un traitement d'appoint à base de corticostéroïdes peut mettre fin rapidement à la réaction inflammatoire et améliorer l'issue de certaines formes de tuberculose extrapulmonaire. Même avec un isolat sensible aux médicaments et un régime thérapeutique optimal, il n'est pas rare que la prise en charge de la tuberculose extrapulmonaire, contrairement à la tuberculose pulmonaire, exige une intervention chirurgicale, dans un premier temps, pour obtenir des échantillons en vue du diagnostic et, par la suite, pour le traitement des complications locales de la maladie.

Remerciements

Les auteurs souhaitent témoigner leur reconnaissance au Dr E. Allen qui a écrit le chapitre intitulé : Transmission, pathogenèse et diagnostic de la tuberculose de la 4e édition des *Normes canadiennes de traitement de la tuberculose* et à Mme Susan Falconer qui a préparé le présent manuscrit.

Rérérences

1. Long R, Njoo H, Hershfield E. *Tuberculosis: 3. Epidemiology of the disease in Canada*. Can Med Assoc J 1999;160:1185-90.
2. Enarson DA, Ashley MJ, Grzybowski S, et coll. *Non-respiratory tuberculosis in Canada: epidemiologic and bacteriologic features*. Am J Epidemiol 1980;112:341-51.
3. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. *Extrapulmonary tuberculosis in the United States*. Am Rev Respir Dis 1990;141:347-51.
4. Bates J. *Transmission, pathogenesis, pathology and clinical manifestations of tuberculosis*. Dans : Kubica GP, Wayne LG, éds. *The mycobacteria: a sourcebook. Part B* (microbiology series, Vol. 15). Marcel Dekker, Inc., New York 1984;991-1005.
5. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et coll. *Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency infection*. Medicine 1991;70:384-97.
6. Jones BE, Summer M, Young M, et coll. *Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection*. Am Rev Respir Dis 1993:148:1292-7.
7. Llibre JM, Tor J, Manterola JM, et coll. *Risk stratification for dissemination of tuberculosis in HIV-infected patients*. Q J Med 1992;82:149-57.
8. Perrone C, Ghoubontni A, Leport C, et coll. *Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis in patients infected with HIV?* Tubercle Lung Dis 1992;73:39-44.
9. Sen P, Kapila R, Salaki J, et coll. *The diagnostic enigma of extra-pulmonary tuberculosis*. J Chron Dis 1977;30:331-50.
10. Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, et coll. *Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues*. Clin Inf Dis 1995;20:876-82.
11. Fanning A. *Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease*. Can Med Assoc J 1999;160:1597-603.
12. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. *Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls*. Clin Inf Dis 1992;15:601-5.

13. Cowie RL, Sharpe JW. *Extrapulmonary tuberculosis: a high proportion in the absence of HIV infection*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:159-62.

14. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et coll. *Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results*. Respir Med 1993;87:621-3.

15. Campbell IA. *The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis*. Tubercle 1990;71:1-3.

16. Martin T, Hoeppner V, Ring ED. *Superficial mycobacterial lymphadenitis in Saskatchewan*. Can Med Assoc J 1988;138:431-4.

17. Goldfarb DS, Saiman L. *Tuberculosis of the genitourinary tract*. Dans : Rom WN, Garay S éds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 1996;609-22.

18. Tonkin AK, Witten DM. *Genitourinary tuberculosis*. Sem Roengenol 1979;1:305-18.

19. Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ, et coll. *The incidence of urine cultures positive for **Mycobacterium tuberculosis** in a general tuberculosis patient population*. Am Rev Respir Dis 1975;111:647-50.

20. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD. *Late generalized tuberculosis*. Medicine 1980;59:352-66.

21. Long R, O'Connor R, Palayew M, et coll. *Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:52-8.

22. *Extrapulmonary tuberculosis in adults*. Dans : Iseman MD, éd. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott, Williams and Wilkins, New York, 2000:323-54.

23. Boachie-Adjei O, Squillante RG. *Tuberculosis of the spine*. Orthop Clin North Am 1996;27:95-103.

24. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, et coll. *Spinal tuberculosis in adults*. Medicine 1999;78:309-20.

25. Rezai AR, Lee M, Cooper PR, et coll. *Modern management of spinal tuberculosis*. Neurosurgery 1995;36:87-97.

26. Wallace R, Cohen AS. *Tuberculous arthritis. A report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings*. Am J Med 1976;61:277-82.

27. Watts HG, Lifeso RM. *Tuberculosis of bones and joints*. J Bone Joint Surg Am 1996;78:288-98.

28. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. *Clinical features of abdominal tuberculosis*. J Infect Dis 1988;158:687-92.

29. Marrie TJ, Hershfield ES. *Tuberculous peritonitis in Manitoba*. Can J Surg 1978;21:533-6.

30. Marshall JB. *Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum*. Am J Gastroenterol 1993;88:989-99.

31. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. *Tuberculous peritonitis*. N Engl J Med 1969;281:1091-4.

32. Arvanitakis Z, Long R, Hershfield E, et coll. ***M. tuberculosis*** *molecular variation in CNS infection: evidence of strain dependent neurovirulence*. Neurology 1998;50:1827-32.

33. Dastur DK, Lalitha VS. *The many facets of neuro-tuberculosis: an epitome of neuropathology*. Dans : Zimmerman HM, éd. *Progress in neuropathology*. New York, NY, Grune and Stratton,1973:351-408.

34. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et coll. *Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis*. Pediatrics 1997;99:226-31.

35. Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, et coll. *Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction*. Lancet 1991;337:5-7.

36. Zuger A, Lowy AD. *Tuberculosis of the brain, meninges and spinal cord*. Dans : Rom WN, Garay S, éds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 1996:541-56.

37. Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, et coll. *Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei*. Lancet 1988;2:759-64.

38. Long R, Younes M, Patton N, et coll. *Tuberculous pericarditis: long term outcome in patients who received medical therapy alone*. Am Heart J 1989;117:1133-9.

39. Lowy J. *Endocrine and metabolic manifestations of tuberculosis*. Dans : Rom WN, Garay S, éds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto, 1996:669 – 74.

40. Penner CG, Roberts D, Kunimoto D, et coll. *Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:867-72.

41. Long R, Guzman R, Greenberg H, et coll. *Tuberculous mycotic aneurysm of the aorta. Review of published medical and surgical experience*. Chest 1999;155:522-31.

42. Iseman MD. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. N Engl J Med 1993;329:784-91.

43. Dutt AK, Moers D, Stead WW. *Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis*. Ann Intern Med 1986;104:7-12.

44. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et coll. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.

Chapitre II-E

Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie

Une chimiothérapie efficace administrée sur une période suffisante représente le principe directeur sur lequel repose le traitement de toutes les formes de tuberculose — respiratoires et non respiratoires. L'objectif de la chimiothérapie antituberculeuse est d'obtenir une guérison permanente de la maladie tout en prévenant l'apparition d'une résistance aux médicaments. Ce chapitre porte sur le traitement de la tuberculose qu'on sait ou qu'on présume causée par un isolat initial de *M. tuberculosis* sensible aux cinq agents antituberculeux de première ligne, à savoir : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et la streptomycine (SM) (qui ont tous une activité bactéricide) et l'éthambutol (EMB) (qui est bactériostatique)[1] (tableau 1).

Tableau 1
Posologies et réactions indésirables courantes aux antituberculeux

	Dose quotid. Adultes et [enfants] mg/kg	Dose quotid. habituelle adultes mg	Dose bihebdomadaire mg	Réactions indésirables*
INH	5 [10-20]	300	900	Hépatite, paresthésies
RMP	10 [10-20]	600	600	Hépatite, syndrome pseudogrippal, interactions médicamenteuses
PZA	15-30	1 500-2 000	2 500	Hépatite, hyperuricémie, arthralgies
EMB†	15-25	800-1 200	2 400	Névrite rétrobulbaire
SM†	15 [20-40]	1 000	1 000	Vertige, acouphènes, surdité, insuffisance rénale

Tiré du *Journal de l'Association médicale canadienne* 1994;150:1561-1571 et du *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.

* Tous les médicaments peuvent causer une éruption cutanée, des nausées et de la fièvre.

† Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Fondement bactériologique de la chimiothérapie de courte durée

Les antituberculeux sont décrits théoriquement par leur activité à trois égards[2] :

- prévention de la résistance aux médicaments
- activité bactéricide
- capacité de stérilisation

L'efficacité des antituberculeux de première ligne à ces trois égards est résumée au tableau 2, où un grand effet est indiqué par un 3+ et aucun effet par un 0.

Tableau 2
Activité des antituberculeux de première ligne[2]

Médicament	Effet sur la résistance*	Effet bactéricide		Effet stérilisant
		Vitesse de réplication rapide	Vitesse de réplication lente	
SM	3+	3+	0	0
INH	2+	2+	1+	2+
RMP	2+	2+	1+	3+
EMB	+/–	+/–	+/–	0
PZA	0	0	2+	3+

* L'effet de prévention de la résistance est comparable à l'effet bactéricide chez les organismes qui se répliquent rapidement.

La résistance acquise se produit pendant le traitement, quand un isolat développe une résistance à un ou plusieurs médicaments auquel il était sensible au début du traitement. L'un des objectifs d'une chimiothérapie efficace est de prévenir l'apparition d'une résistance acquise (voir le chapitre II-F, La tuberculose résistante aux médicaments). Il est possible de prévenir l'apparition d'une résistance en utilisant des médicaments qui éliminent toutes les populations bactériennes et donc ne permettent pas l'émergence de bacilles résistants[1-3]. La meilleure protection contre la sélection d'organismes résistants réside dans l'utilisation de deux médicaments bactéricides auxquels les organismes sont sensibles.

L'activité bactéricide est la capacité d'un médicament de tuer les bacilles métaboliquement actifs. À des doses thérapeutiques, les médicaments qui ont une action bactéricide sont : INH, RMP, PZA et SM[2,3]. L'activité bactéricide

d'un médicament dépend de facteurs comme la tension d'oxygène. Dans les régions extracellulaires sous haute tension d'oxygène, comme les cavernes, les mycobactéries croissent rapidement et atteignent des nombres considérables. Dans ces populations, le médicament qui a l'activité bactéricide la plus marquée est la SM, suivi en ordre décroissant d'activité de l'INH et la RMP; l'EMB est bactériostatique à de faibles concentrations (15 mg/kg), et le PZA a une activité très faible sinon nulle[1]. Il est important de noter que c'est dans la population métaboliquement active que la résistance aux médicaments risque davantage de se développer, et le PZA n'a aucune activité, c'est-à-dire qu'il n'offre aucune protection contre l'apparition d'une résistance (tableau 2). Dans les régions où la tension en oxygène est faible, comme à l'intérieur des cellules (pH acide) et dans les zones de fibrose ou dans le caséum solide (pH neutre), les mycobactéries croissent plus lentement. Dans les populations intracellulaires, c'est la SM qui a le moins d'activité bactéricide, puis viennent ensuite dans l'ordre d'activité croissante l'INH et la RMP; le PZA a l'activité la plus forte alors que l'EMB est bactériostatique[1]. Dans les zones de fibrose ou dans le caséum solide (pH neutre) où l'on croit que les bacilles croissent par intermittence, la RMP est le seul médicament qui a une activité bactéricide[1].

L'activité stérilisante est la capacité du médicament de tuer la dernière bactérie viable, souvent semi-quiescente, à l'intérieur de l'hôte. La mesure la plus juste de l'activité stérilisante est la proportion de patients à avoir des cultures négatives deux mois après le traitement, et la proportion des patients qui font une rechute au cours des deux années qui suivent la fin du traitement[2]. La RMP et le PZA sont les médicaments qui ont la meilleure activité stérilisante[4], alors que l'INH a une activité intermédiaire et la SM et l'EMB sont les moins efficaces à cet égard (tableau 2).

POINT CLÉ :

Les médicaments n'ont pas tous la même capacité de réduire le nombre de bactéries, de prévenir la résistance et de tuer le dernier bacille restant. NIVEAU II

Régimes thérapeutiques

Les régimes thérapeutiques sont divisés en deux phases : 1) la **phase initiale ou intensive**, lorsqu'on utilise des associations de médicaments pour tuer rapidement les populations de *M. tuberculosis* en cours de reproduction et prévenir l'émergence d'une résistance aux médicaments, suivie de 2) la **phase d'entretien**, pendant laquelle on utilisera des médicaments qui pourront stériliser les populations moins actives qui se répliquent de façon intermittente[5-8]. Durant la phase intensive, les médicaments doivent être pris tous les jours. L'effet bactéricide entraîne une négativation rapide du frottis et l'atténuation

des symptômes cliniques. Pendant la phase d'entretien, quand seulement l'INH et la RMP, par exemple, sont pris quotidiennement ou deux fois par semaine, l'effet stérilisateur du traitement élimine les bacilles restants et prévient la rechute subséquente[2].

Le lecteur trouvera aux tableaux 3, 4 et 5 les différents régimes thérapeutiques qui peuvent être utilisés pour le traitement initial de la tuberculose chez les adultes et les enfants. Les régimes qui englobent l'INH et la RMP peuvent être discontinués après neuf mois[9-11], alors que ceux qui comprennent l'INH, la RMP et le PZA peuvent être arrêtés après six mois[5,12-17], à condition, dans les deux cas, que le patient ait été fidèle au traitement. Tout régime qui n'englobe pas à la fois l'INH et la RMP pendant toute sa durée devrait avoir une durée minimale de 12 mois.

Le tableau 5 indique les posologies pour les médicaments administrés quotidiennement et deux fois par semaine.

Tableau 3
Régimes thérapeutiques possibles pour le traitement de la tuberculose

Régime	Durée (mois)			Nombre de doses
	Intensif	Continu	Total	
INH/RMP/PZA ±EMB	2	4	6	95*
INH/RMP ±EMB	1-2	7-8	9	120†

* Voir le tableau 4

† Voir le tableau 5

Tableau 4
Options pour l'espacement des doses avec les régimes associant INH, RMP et PZA*

Option 1 95 doses	Option 2 60 doses
Administration quotidienne de INH, RMP et PZA pendant 2 mois, suivie de INH et RMP tous les jours ou 2x/semaine pendant 4 mois.†	Administration quotidienne de INH, RMP, et PZA pendant 2 semaines, suivie de INH, RMP et PZA 2 x/semaine pendant 6 semaines, suivie de INH et RMP 2x/semaine pendant 4 mois.†

* Adaptation du MMWR 1993;42, 21 mai : RR-7.

† Tous les régimes administrés 2x/semaine devraient être une TOD pendant toute la durée du traitement.

Tableau 5
Options pour l'espacement des doses avec les régimes associant INH et RMP*

Option 1 120 doses	Option 2 100 doses	Option 3 180 doses
Administration quotidienne INH et RMP pendant 2 mois, suivie de INH et RMP 2x/semaine pendant 7 mois.†	Administration quotidienne INH et RMP pendant 1 mois, suivie de INH et RMP 2x/semaine pendant 8 mois.†	Administration quotidienne INH et RMP pendant 9 mois.

* Adaptation du MMWR 1993; 42, 21 mai : RR-7. Ces régimes ne devraient être envisagés que pour les patients chez qui la maladie est pleinement sensible aux antituberculeux ou comme traitement initial (avant l'obtention des résultats de l'antibiogramme), seulement si le taux de résistance primaire à l'INH est inférieur à 4 %.

† Tous les régimes administrés 2x/semaine devraient être une TOD pendant toute la durée du traitement.

Les patients qui risquent d'héberger des organismes résistants aux antibiotiques sont décrits au chapitre II-F[18].

L'EMB devrait être ajouté au régime initial jusqu'à ce que les antibiogrammes permettent d'exclure la présence d'une résistance[18] (la SM peut être utilisée si elle est disponible lorsque l'EMB ne peut être utilisé), ou le traitement initial devrait être établi en fonction des profils de sensibilité aux antituberculeux observés dans la communauté[19]. Par conséquent, il est essentiel d'interroger soigneusement tous les patients au sujet des facteurs de risque de résistance aux médicaments. Dans tous les cas où l'on soupçonne une résistance, il faut adresser le patient à un expert dans le domaine de la tuberculose.

POINTS CLÉS :

Les régimes thérapeutiques de courte durée se composent d'une phase intensive avec prise quotidienne des médicaments suivie d'une phase d'entretien avec prise intermittente. Pourvu que les patients y adhèrent :

les régimes associant l'INH et la RMP peuvent être interrompus après 9 mois.

les régimes associant l'INH, la RMP et la PZA peuvent être discontinués après 6 mois.
NIVEAU I-II

Tuberculose non respiratoire

Bien qu'elles soient plus rares que la tuberculose respiratoire, les formes non respiratoires représentent une proportion non négligeable de tous les cas de tuberculose au Canada, soit plus de 25 % en 1996[20]. La tuberculose non respiratoire est encore plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH ou atteintes de sida[21] et parmi les immigrants originaires de l'Asie[22]. Les principes fondamentaux sur lesquels repose le traitement de la tuberculose

respiratoire s'appliquent également aux formes non respiratoires de la maladie[23]. Les comptes rendus d'essais comparatifs de traitements pour la tuberculose non respiratoire sont limités, mais les rapports sur la tuberculose lymphatique, rénale, abdominale, méningée et ostéo-articulaire indiquent que des régimes semblables permettent d'obtenir des résultats comparables à ceux qui ont été observés pour la tuberculose respiratoire[24-28]. Toutefois, étant donné qu'on n'a pas encore défini de façon absolue la chimiothérapie idéale pour la méningite tuberculeuse, la tuberculose disséminée et la spondylodiscite avec complications neurologiques et que la morbidité et la mortalité sont élevées, certains auteurs ont recommandé une prolongation du traitement, surtout chez les enfants, par exemple, une phase d'entretien d'une durée de 10 mois[23,28].

POINT CLÉ :

Sauf peut-être dans le cas de la tuberculose du SNC, de la tuberculose disséminée et de la tuberculose ostéo-articulaire, on a recours aux mêmes régimes thérapeutiques pour traiter la tuberculose non respiratoire que la tuberculose respiratoire. NIVEAU I-II

Observance du traitement

Malgré l'existence de régimes thérapeutiques extrêmement efficaces, les taux de guérison de la tuberculose sont souvent insatisfaisants. La principale raison de ces échecs thérapeutiques est que les patients ne prennent pas régulièrement les médicaments qui leur sont prescrits ou encore ne les prennent pas assez longtemps[29-31]. En particulier, il est souvent impossible d'obtenir que les patients prennent régulièrement leurs médicaments pendant la phase initiale du traitement. Le fait de ramener la durée du traitement à six mois pourrait réduire quelque peu le taux de non-observance, mais cette initiative n'a pas permis à elle seule de corriger le problème.

Une autre forme de non-observance est la fidélité partielle à un régime thérapeutique prescrit. Lorsque la prise de certains médicaments est interrompue de façon sélective, il y a un risque accru d'apparition d'une résistance acquise au médicament. C'est notamment le cas lorsque les patients ne prennent qu'un seul médicament efficace (c'est-à-dire un médicament auquel les bacilles sont sensibles) pendant la période où le nombre de bacilles est encore élevé[32].

Les régimes prévoyant la prise quotidienne de médicaments, même s'ils ont une durée aussi brève que six mois, demeurent généralement efficaces même si la fidélité n'est pas parfaite en raison du nombre relativement élevé de doses. Par contre, les régimes à prise intermittente peuvent être moins efficaces si un certain nombre de doses sont omises.

POINT CLÉ :

L'échec thérapeutique de même que la rechute sont le plus souvent imputables à un traitement inadéquat. NIVEAU II

Thérapie sous observation directe (TOD)

La mauvaise observance de la chimiothérapie antituberculeuse représente la principale raison de l'échec thérapeutique. La thérapie sous observation directe (TOD), c'est-à-dire le fait de surveiller le patient pendant qu'il avale chaque dose de médicaments, constitue un moyen efficace d'assurer l'observance du traitement. Les régimes thérapeutiques qui recourent à la TOD réduisent de façon considérable les taux de résistance aux médicaments et de rechute par rapport aux régimes dans lesquels les patients prennent eux-mêmes leurs médicaments[33,34]. La TOD peut être administrée quotidiennement, ou 2 ou 3 fois par semaine[35-38]. Les régimes intermittents sont efficaces du point de vue clinique et leur toxicité est comparable à celle des régimes à prise quotidienne[35-40]; cependant, tous les régimes intermittents doivent faire l'objet d'une observation directe. S'il est impossible d'avoir recours à la TOD, les médicaments doivent être pris quotidiennement.

La TOD associée à un régime thérapeutique convenable devrait idéalement prévenir l'émergence de la résistance. Étant donné que des taux de résistance aussi faibles que 2,1 % ont été signalés dans les évaluations des programmes de TOD[38], ce taux est devenu la norme recommandée pour les programmes. Ces objectifs peuvent être atteints avec des taux d'observance qui correspondent à au moins 80 % des doses prescrites totales[12]. Par conséquent, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce *qu'au moins 76* doses aient été prises dans le cas d'un régime thérapeutique prévoyant 95 doses, même si le régime se prolonge au-delà des six mois prévus.

Chez les patients pour qui cela est impossible ou chez qui le taux d'observance est difficile à prévoir[41,42] la méthode la plus efficace est la TOD plutôt que la thérapie auto-administrée. La TOD permet de réduire le nombre total de doses et, autre avantage non négligeable, elle permet de reconnaître rapidement tout manquement de la part du patient. S'il est impossible d'offrir la TOD à l'ensemble des patients, il faudrait alors concentrer les ressources sur les patients suivants :

- régimes thérapeutiques intermittents
- infection par un organisme dont la résistance est connue ou soupçonnée
- rechute documentée
- utilisateurs de drogues injectables (UDI)/sans-abri
- VIH/sida
- observance inadéquate soupçonnée
- psychopathologie

Cependant, lorsque la TOD n'est pas une option envisageable, les cliniciens doivent songer à avoir recours aux associations médicamenteuses à doses déterminées (ajustées en fonction du poids corporel) lorsque les médicaments sont auto-administrés. Les associations à doses déterminées d'INH/RMP (non vendues au Canada) et d'INH/RMP/PZA (peu vendues au Canada) rendent

impossible la monothérapie sélective et permettent d'éviter que les patients ne prennent qu'une partie de leurs médicaments.

D'autres considérations englobent l'intégration du traitement dans la routine quotidienne du patient, par exemple, faire prendre les médicaments au coucher lorsque ceux-ci provoquent la somnolence, prévoir des horaires flexibles pour la clinique, prendre le temps nécessaire pour répondre aux questions, coordonner les solutions à d'autres problèmes comme la garde d'enfants, les lunettes, les rendez-vous avec d'autres médecins, et fournir le transport lorsque c'est possible. Il est fortement déconseillé de remettre des prescriptions pour une période supérieure à un mois et donc d'espacer les visites de contrôle de plus de 1 mois.

POINT CLÉ :

La TOD est la méthode recommandée pour l'administration des médicaments lorsque le traitement auto-administré ne permet pas d'obtenir les résultats escomptés. NIVEAU II

Effets indésirables

La reconnaissance rapide des effets indésirables des médicaments et une intervention appropriée sont des éléments essentiels du programme de traitement, et les médecins et les infirmières qui sont responsables de la chimiothérapie antituberculeuse doivent bien se familiariser avec ces effets indésirables (tableau 1). En cas de toxicité ou de réaction d'hypersensibilité, il faut cesser immédiatement la prise du médicament en cause. Mais il importe d'évaluer soigneusement la réaction et d'identifier le ou les médicament(s) ayant provoqué la réaction afin d'éviter de devoir cesser inutilement la prise d'un médicament de première ligne. Dans de nombreuses provinces canadiennes, c'est plus souvent l'intolérance que la résistance à un médicament qui pousse les médecins à retirer ce médicament de l'arsenal thérapeutique. Dans les deux cas, l'effet sur la planification du traitement est le même.

Dans des essais sur le terrain de la chimiothérapie de courte durée, les chercheurs ont signalé des effets indésirables importants[5,10-12,16,17,40,35-46]. Les effets les plus courants sont énumérés ici par ordre décroissant de fréquence : éruptions cutanées, hépatite, dérangements gastro-intestinaux, thrombopénie, syndrome pseudogrippal, symptômes vestibulaires, fièvre, arthralgies et symptômes neuropsychiatriques. Ce sont les patients dont le régime thérapeutique comprend la SM qui affichent le taux le plus élevé d'effets indésirables (jusqu'à 22 %) de même que le taux de cessation le plus élevé (jusqu'à 5,3 %). Les régimes qui contiennent l'INH, la RMP et le PZA sans SM ont des taux d'effets indésirables plus faibles (jusqu'à 18 %), mais un taux de cessation comparable (jusqu'à 4,7 %). Enfin, les régimes qui contiennent l'INH et la RMP mais non le PZA ni le SM ont les taux les plus faibles de réactions indésirables (7 %).

Isoniazide

L'isoniazide peut provoquer des troubles hépatiques allant d'une légère élévation asymtomatique des transaminases sériques à une hépatite patente entraînant une insuffisance hépatique[47]. L'incidence de ces effets toxiques augmente avec l'âge ainsi qu'avec la consommation quotidienne d'alcool[18]. Une sensation de malaise peut être le premier signe avant-coureur d'une hépatite grave, et il faut recommander aux patients de signaler ces symptômes sans tarder afin que le médecin puisse mesurer les enzymes hépatiques et commander des épreuves fonctionnelles hépatiques. L'INH ainsi que les autres médicaments hépatotoxiques (voir RMP et PZA) devraient être retirés du régime si le patient manifeste des symptômes de hépatotoxicité, si le taux de transaminases sériques (AST) atteint cinq fois la valeur normale, ou si un ictère clinique se manifeste[18]. Pendant qu'on tente de déterminer quel médicament a provoqué ces effets indésirables, et en particulier si le patient est infectieux, on peut mettre en route un traitement associant la SM (si elle est disponible) et l'EMB ainsi qu'une quinolone. Une fois que les enzymes hépatiques se sont normalisées, on peut introduire séquentiellement chaque médicament afin d'identifier celui qui est en cause. Souvent, seulement un des trois médicaments hépatotoxiques sera en cause, et l'on peut poursuivre un régime modifié. Une élévation modérée des enzymes hépatiques peut survenir chez entre 10 % et 20 % des patients, mais régresse habituellement si l'on poursuit le traitement[18]. Il est recommandé de mesurer les transaminases avant le début du traitement et d'effectuer des contrôles pendant le traitement, surtout chez les patients âgés et chez les personnes qui risquent d'avantage de développer une hépatite[18].

L'INH peut inhiber le métabolisme de la pyridoxine et provoquer une neuropathie périphérique et d'autres réactions sérieuses (p. ex., épisodes psychotiques). Il faut administrer de la pyridoxine lorsqu'on prescrit de l'INH aux patients qui présentent un diabète, une grossesse, une insuffisance rénale, une dénutrition de même qu'à ceux qui sont alcooliques ou épileptiques en raison du risque accru de complications neuropsychiatriques chez ces patients[48]. L'interaction de l'INH et de la phénytoïne peut entraîner une élévation des taux sériques des deux médicaments[23]. Dans ce cas, il faut contrôler les taux sériques de phénytoïne et ajuster la posologie de ce médicament en conséquence.

On observe d'autres réactions plus rares et moins importantes sur le plan clinique. Des réactions allergiques cutanées peuvent être observées et celles-ci justifient l'interruption du traitement à l'INH. Des nausées et des vomissements peuvent également survenir pendant le traitement, en particulier dans le cas des régimes bihebdomadaires administrés en association avec la RMP. Enfin, les patients peuvent également se plaindre de fatigue, de somnolence, de céphalées et d'une légère chute des cheveux. Les patients qui ont des antécédents de réactions indésirables importantes à l'INH ne devraient pas recevoir ce médicament.

Rifampicine

Les réactions indésirables à la rifampicine englobent les effets hépatotoxiques et néphrotoxiques, les troubles mnésiques et une perturbation des réponses immunitaires. Parmi les réactions d'hypersensibilité à la RMP figurent les éruptions cutanées, la fièvre, les douleurs abdominales, la thrombopénie et une réaction hypotensive rare semblable au choc anaphylactique. Il importe d'informer les patients qui reçoivent de la RMP que leur salive et leur urine peuvent prendre une coloration rouge-orangé, mais que cela ne présente aucun danger. Ceux qui portent des lentilles cornéennes souples devraient être avisés que la RMP peut entraîner la coloration permanente des lentilles par les larmes. Lorsque la RMP est associée à l'INH, l'incidence de la toxicité hépatique est légèrement supérieure à ce qui est observé lorsque les deux médicaments sont pris seuls[49].

Parce que la RMP induit les enzymes microsomiaux hépatiques, elle peut accélérer la clairance des médicaments métabolisés par le foie. Ceux-ci englobent les oestrogènes, le coumadin, les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, la digoxine, les anti-arythmisants, les sulfonylurés, la théophylline, la cyclosporine, la méthadone, le kétaconazole et d'autres[50]. En accélérant le métabolisme de l'oestrogène, la RMP pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Aussi, il faut conseiller aux patientes d'utiliser une autre forme de contraception pendant qu'elles prennent de la RMP.

Pyrazinamide

Des effets hépatotoxiques peuvent survenir avec le PZA et devraient être traités de la manière indiquée dans la partie portant sur l'INH. Le PZA peut provoquer une élévation des taux sériques d'acide urique en inhibant la sécrétion tubulaire rénale de cet acide. Bien qu'une hyperuricémie puisse survenir chez jusqu'à 64 % des patients, les arthralgies ne se présentent que dans 11 % des cas et la goutte aiguë est rare[12]. Les réactions d'hypersensibilité et les troubles gastro-intestinaux peuvent également se produire avec le PZA.

Éthambutol

Une névrite optique se manifestant soit par une baisse de l'acuité visuelle, une réduction du champ visuel ou une dyschromatopsie de l'axe rouge-vert représente l'effet indésirable le plus important de l'EMB et ne survient habituellement qu'après plusieurs mois de traitement[51]. Cet effet indésirable est le plus souvent observé chez les patients qui reçoivent une dose quotidienne de 25 mg/kg, mais peut aussi se produire chez des patients qui prennent une dose journalière de 15 mg/kg (< 1 %), en particulier chez les insuffisants rénaux[18]. Il faut aviser les patients de signaler sans tarder tout changement de leur vision, et il est recommandé de les adresser à un ophtalmologiste dès le début du traitement pour obtenir une évaluation préliminaire exacte de l'acuité visuelle, de la perception des couleurs et du champs visuel[51,52]. Il y a lieu de prévoir des

contrôles ophtalmologiques réguliers pendant toute la période où le patient reçoit de l'EMB[51]. Heureusement, la névrite optique régresse habituellement quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement à l'EMB[51-53]. Il faut administrer l'EMB avec prudence chez les enfants qui sont trop jeunes pour faire l'objet d'une surveillance, bien que certains auteurs donnent à penser que son usage est sûr chez les enfants[54].

Les autres effets secondaires, comme des réactions cutanées peuvent également se produire. Parce que l'EMB est éliminé par voie rénale, il faut réduire la posologie chez les insuffisants rénaux[55].

Streptomycine

La SM fait partie d'une classe d'antibiotiques appelée aminoglucosides et peut avoir des effets ototoxiques et, plus rarement, néphrotoxiques. L'atteinte vestibulaire est plus fréquente que la perte auditive, et l'incidence est plus élevée chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux. Il est recommandé de pratiquer un audiogramme avant le début de la chimiothérapie et tous les mois pendant le traitement et de mettre fin à l'administration de la SM en cas d'atteinte audiovestibulaire. Le médicament est éliminé presque exclusivement par les reins et il est recommandé de réduire la posologie et de faire preuve d'une prudence extrême chez les insuffisants rénaux. S'il est vrai que la SM est moins néphrotoxique que les autres aminoglucosides, le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité est fonction de la dose cumulative et des pics sériques atteints. Il ne faut pas administrer la SM pendant la grossesse en raison de sa tératogénicité et de ses effets sur la huitième paire crânienne foetale.

Des paresthésies péribuccales et périphériques peuvent survenir après l'injection de la SM, et des réactions cutanées ont également été signalées. Si ces réactions sont gênantes pour le patient, la SM doit être abandonnée. Des réactions indésirables peuvent aussi se produire chez certains patients recevant simultanément des inhibiteurs neuromusculaires.

POINT CLÉ :

Le lecteur est prié de consulter le tableau 1 pour obtenir la liste des effets indésirables des antituberculeux de première ligne. NIVEAU II

Autres voies d'administration

Les antituberculeux sont le plus souvent administrés par voie orale. Dans certaines situations cliniques, on peut administrer toutes les formes posologiques orales des antituberculeux au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde d'alimentation. Les comprimés peuvent être écrasés ou l'on peut préparer des suspensions afin qu'ils soient plus faciles à administrer. Seuls l'INH, la RMP,

les aminoglucosides et les quinolones sont disponibles sous forme de préparations injectables.

Situations particulières

Hospitalisation

Bien qu'elle soit fréquemment diagnostiquée à l'hôpital, la tuberculose est le plus souvent traitée en ambulatoire. Il arrive que les patients âgés tolèrent moins bien la maladie ou le traitement, ou encore qu'ils aient besoin de services médicaux supplémentaires qui ne sont par liés directement à la tuberculose. C'est pourquoi ces patients doivent parfois être hospitalisés. Au Canada, on a dénombré 466 personnes âgées de 65 ans et plus (25 % de tous les patients) qui étaient atteintes de tuberculose en 1996[20]. Les patients qui doivent être hospitalisés devraient être admis dans des établissements qui ont été conçus pour le traitement de la tuberculose infectieuse et sont capables de fournir un isolement respiratoire adéquat. Le personnel de ces établissements doit avoir des connaissances et de l'expérience en ce qui concerne le traitement de la tuberculose.

Voici quelques-unes des indications pour l'hospitalisation des patients atteints de tuberculose.

- investigation ou traitement des symptômes, c'est-à-dire fièvre, hémoptysie, malaise/cachexie;
- établissement d'un régime thérapeutique acceptable chez les patients qui ont une intolérance aux médicaments ou une résistance connue ou soupçonnée aux médicaments;
- motifs socio-économiques, par exemple sans-abri
- traitement d'autres affections qui compliquent la tuberculose, par exemple, l'insuffisance cardiaque globale, le VIH, l'insuffisance respiratoire;
- nécessité d'un isolement respiratoire si cet isolement ne peut être assuré en ambulatoire;
- invocation de la loi sur la santé publique chez les patients récalcitrants.

Tuberculose et hépatopathie

Étant donné le risque d'hépatotoxicité associé à la prise d'INH, de RMP et de PZA, il faut envisager avec prudence l'administration de ces médicaments et les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit en présence d'une hépatopathie. Les patients atteints d'une tuberculose grave ou modérément grave et d'une hépatite sévère peuvent recevoir de l'INH ou de la RMP associée à de l'EMB ou à de la SM. Enfin, les patients qui présentent une tuberculose bénigne et une hépatite sévère peuvent recevoir une association de SM, d'EMB et peut-être une quinolone[23]. Une approche semblable est recommandée dans le cas des patients âgés qui peuvent avoir un index thérapeutique étroit en ce qui

concerne les antituberculeux. Lorsque l'INH ou la RMP n'est pas tolérée, le patient devrait être adressé à un spécialiste de la tuberculose.

Tuberculose et insuffisance rénale

L'INH et la RMP sont administrées selon les posologies habituelles étant donné que ces deux médicaments sont essentiellement métabolisés par le foie[56]. L'usage systématique de la SM et d'autres aminoglucosides devrait être évité dans la mesure du possible chez les insuffisants rénaux. L'usage systématique de l'EMB est déconseillé parce que la clairance de ce médicament est diminuée chez les insuffisants rénaux, ce qui les prédispose à des effets toxiques. Cependant, s'il faut poursuivre l'administration d'EMB malgré l'insuffisance rénale, il y a alors lieu de réduire la posologie et de surveiller étroitement les concentrations sanguines. Chez les dialysés, l'INH, la RMP et l'EMB[24,57] peuvent être administrés aux doses habituelles étant donné que la dialyse n'a pas d'effet marqué sur leurs concentrations. Au contraire, le PZA est dialysé et devrait donc être administré après la dialyse. Idéalement, toutes les doses devraient être données après la dialyse afin de maintenir la thérapie sous observation directe.

Grossesse/allaitement maternel

Pour la femme enceinte et le foetus, le risque que représente une tuberculose non traitée est supérieur à celui qui est associé aux antituberculeux[58,59]. Chez une femme enceinte atteinte de tuberculose, il est essentiel d'administrer sans tarder une chimiothérapie efficace. La tuberculose n'est pas une raison pour interrompre la grossesse[18].

L'usage de l'INH, la RMP et l'EMB pendant la grossesse a été bien étudié et il a été établi que les trois médicaments étaient sûrs dans ce contexte[59]. L'administration de streptomycine pendant la grossesse est contre-indiquée en raison de ses effets sur le foetus, qui englobent une paralysie de la huitième paire crânienne, la surdité et des effets tératogènes[60]. L'usage d'autres aminoglucosides, comme la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine, est aussi contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune étude n'a été réalisée afin de déterminer l'innocuité du PZA pendant la grossesse. Aussi, bien que son usage systématique ait été approuvé par des agences internationales de lutte contre la tuberculose, il est impossible de faire des recommandations concernant l'usage généralisé du PZA pendant la grossesse en raison de la pénurie de données concernant la tératogénicité de ce médicament[18]. On possède très peu de données concernant l'innocuité des agents de deuxième ligne durant la grossesse. Il ne faudrait envisager de recourir à ces médicaments que dans des circonstances particulières après avoir consulté un spécialiste de la tuberculose.

Chez la femme enceinte, le régime thérapeutique initial devrait comporter l'INH et la RMP[18]. L'EMB devrait être inclus dans le régime initial à moins que le taux de résistance primaire à l'INH soit inférieur à 4 % (voir ci-dessus,

Régimes thérapeutiques). Un supplément de pyridoxine est recommandé pour les femmes enceintes qui reçoivent de l'INH.

Il n'y a pas lieu de déconseiller aux femmes d'allaiter leur enfant car les concentrations infimes d'antituberculeux dans le lait maternel n'ont pas d'effet toxique sur le nouveau-né. Notons en passant que la petite quantité de médicament présente dans le lait maternel ne devrait pas être considérée comme un traitement ou une prophylaxie efficace chez un nourrisson[61].

POINT CLÉ :

Il est recommandé de consulter un spécialiste de la tuberculose concernant le traitement de cas inhabituels ou particuliers. NIVEAU II-III

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ne devraient être utilisés qu'en association avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate[62]. Des essais comparatifs randomisés ont mis en évidence une amélioration de la survie chez les patients atteints de méningite tuberculeuse de stade III qui recevaient des corticostéroïdes[63,64], de même qu'une amélioration de la survie et une réduction du nombre de péricardectomies chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse en Afrique[65,66]. Les corticostéroïdes peuvent également présenter un intérêt clinique dans les cas de tuberculose disséminée potentiellement mortelle, en particulier s'il y a un risque d'insuffisance surrénale[62]. S'il est vrai que les symptômes généralisés et le liquide pleural accumulé peuvent se résorber plus rapidement avec des corticostéroïdes, leur administration dans ce contexte n'apporte aucun avantage à long terme. Deux revues de la littérature révèlent que lorsque les corticostéroïdes sont utilisés comme traitement d'appoint de la tuberculose, la prednisone administrée à des doses de 40 à 80 mg/jour pendant 6 à 12 semaines serait vraisemblablement efficace[63,66], mais la posologie de même que la durée optimales du traitement n'ont pas encore été déterminées.

POINTS CLÉS :

Un traitement d'appoint à base de corticostéroïdes pourrait

- **améliorer la survie dans les cas de méningite tuberculeuse de stade III; NIVEAU I**
- **améliorer la survie et réduire la morbidité dans les cas de péricardite; NIVEAU II**
- **présenter un avantage thérapeutique dans les cas de tuberculose potentiellement mortelle; NIVEAU III**

Réponse au traitement et échec thérapeutique

Afin de contrôler la négativation des expectorations et l'issue du traitement, il faut procéder à des examens répétés des expectorations à la fin du deuxième

mois de traitement pour tous les patients ayant obtenu des résultats positifs au frottis et à la culture[2]. Il y aurait également lieu d'effectuer d'autres cultures des expectorations à la fin du traitement dans les régimes thérapeutiques de six et neuf mois. Il est recommandé d'effectuer des contrôles plus fréquents si les résultats des examens cliniques et radiologiques sont défavorables.

Si, en théorie, il est possible de guérir tous les cas de tuberculose, en pratique, on observe toujours des échecs. Parmi les causes les plus répandues des échecs thérapeutiques, il y a les patients qui ne prennent pas leurs médicaments (non-observance ou toxicité), l'apparition d'une résistance aux médicaments, les régimes thérapeutiques inadéquats (autre forme de non-observance) et, dans de rares cas, la malabsorption[40,67,68].

L'échec thérapeutique est défini comme au moins deux cultures positives d'expectorations sur une période d'un mois après un traitement d'une durée de cinq à six mois[18], ou deux cultures positives d'expectorations réalisées pendant des mois différents au cours des trois derniers mois du traitement[5,12,69]. On peut soupçonner un échec thérapeutique avant la fin du sixième mois de traitement. La persistance des symptômes ou des signes radiologiques de même que des frottis et des cultures qui ne se négativent pas devraient faire soupçonner un échec thérapeutique dès le troisième mois du traitement. Dans ces cas, il faut déterminer la raison de l'échec et répéter les antibiogrammes. Si l'on soupçonne une résistance aux antituberculeux, il faudra modifier le régime thérapeutique (voir le chapitre II-F, La tuberculose résistante aux médicaments). Dans tous les cas où l'échec thérapeutique est soupçonné ou confirmé, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste de la tuberculose.

POINT CLÉ :

Recommandations pour le suivi du traitement à base d'antituberculeux. **NIVEAU III**

Normes de performance du programme

Idéalement, tous les patients devraient bénéficier d'un régime thérapeutique à base d'antituberculeux et d'un programme d'administration de médicaments qui permettent l'obtention des résultats suivants :

- la négativation des cultures des expectorations dans les 5 à 6 mois qui suivent le début du traitement;
- des taux de rechutes inférieurs à 3 % dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement;
- des taux de résistance aux médicaments de moins de 2 à 3 %;
- une rentabilité intéressante (étant donné que la TOD représente le mode optimal d'administration des médicaments, les régimes intermittents de 120 doses (9 mois) ou de 95 doses (6 mois) sont recommandés);

- une bonne tolérance de la part des patients (< 5 % des patients devront interrompre ou modifier le traitement en raison d'effets indésirables).

Il est recommandé de choisir les régimes thérapeutiques et d'évaluer leur efficacité en se fondant sur ces principes.

Autres facteurs intervenant dans le traitement de la tuberculose

Les programmes de lutte antituberculeuse doivent non seulement trouver des patients atteints de la maladie évolutive, mais encore les convaincre de suivre la chimiothérapie antituberculeuse jusqu'à la fin de manière à garantir la guérison complète. Le recours aux incitatifs, une plus grande sensibilisation aux facteurs psychologiques, culturels et comportementaux[70], et l'usage accru de la thérapie sous observation directe sont des facteurs qui favorisent peut-être cette persévérance chez le patient. Les régimes thérapeutiques devraient se poursuivre pendant 6 ou 9 mois ou jusqu'à ce que qu'au moins 80 % des doses prescrites aient été prises[12].

Il est important de reconnaître que la prise en charge des patients atteints de tuberculose-maladie ne se limite pas à l'administration d'une chimiothérapie efficace. S'il est vrai que les tuberculeux sont essentiellement traités en ambulatoire, il y a quand même lieu de prendre certaines mesures pour réduire le risque de transmission de l'infection. C'est pourquoi il faut procéder sans tarder à la recherche des contacts. De plus, il faut assurer une éducation adéquate du patient et de sa famille. Dans certains cas, cette éducation doit s'étendre au-delà de la famille pour englober les collègues de travail et les employeurs. Ces aspects particuliers de la prise en charge peuvent être assurés plus avantageusement par un programme de lutte antituberculeuse multidisciplinaire, centralisé et intégré qui reconnaît l'importance d'établir un lien étroit entre le volet clinique et le volet santé publique.

Traitement de la tuberculose-infection latente

Le terme chimioprophylaxie ou traitement préventif désigne le traitement après l'acquisition de l'infection mais avant l'apparition de la maladie. Le terme « tuberculose-infection latente » remplace maintenant celui de « tuberculose-infection » et « traitement de la tuberculose-infection latente » remplace « chimioprophylaxie et traitement préventif ». Le traitement de la tuberculose-infection latente est mis en route uniquement lorsque la tuberculose-maladie a été exclue.

Justification

Chez les personnes infectées par le bacille tuberculeux, il y a un risque variable de tuberculose évolutive (voir le chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-

infection et de la tuberculose-maladie). En l'absence de facteurs de risque, environ 10 % des personnes infectées développent la tuberculose-maladie, soit 5 % dans les 2 ans qui suivent l'infection et 5 % après 2 ans[1]. Le traitement pharmacologique de l'infection permet de réduire de façon considérable le nombre de personnes qui développent la tuberculose-maladie.

Historique

La prévention de la tuberculose constitue la pierre angulaire de la lutte anti-tuberculeuse depuis plus de 40 ans. L'efficacité de l'isoniazide (INH) seule comme traitement préventif a été rapportée pour la première fois en 1957[2] et confirmée par d'autres auteurs par la suite[3-6]. L'INH était un médicament adéquat parce qu'il était raisonnablement sûr, peu coûteux, facile à prendre, bien toléré et efficace. Mais son efficacité était fonction de l'observance et de la durée du traitement. Dans le cas d'une prise quotidienne d'INH pendant 1 an, un taux d'observance de ≥ 80 % conférait une protection de 93 %, tandis qu'une observance de l'ordre de 60 % à 68 % offrait une protection de 49 %. Pour un régime qui prévoyait la prise quotidienne d'INH pendant 6 mois, un taux d'observance de ≥ 80 % assurait une protection de 69 %[7,8].

Posologie et durée

Il est recommandé de traiter la tuberculose-infection chez les personnes qui courent le plus grand risque de développer la tuberculose-maladie (tableau 6). La posologie recommandée pour l'INH est de 10 à 15 mg/kg par jour chez les enfants, jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. Dans le cas des adultes, la posologie est de 300 mg par jour. La posologie bihebdomadaire est de 20 à 40 mg/kg, jusqu'à concurrence de 900 mg/dose chez les enfants et de 900 mg/dose chez les adultes. L'addition d'une dose de 25 mg de vitamine B_6 (pyridoxine) est indiquée en cas de mauvaise nutrition, d'alcoolisme, de grossesse, de diabète, d'urémie et d'autres troubles qui pourraient prédisposer aux neuropathies. La pyridoxine est également recommandée pendant la période néonatale.

Un régime thérapeutique qui prévoit la prise quotidienne d'INH pendant 9 mois est plus efficace qu'un régime de 6 mois, mais un régime de 12 mois n'est pas beaucoup plus efficace qu'un régime de 9 mois. La protection optimale est probablement conférée par un traitement de 9 à 10 mois, et c'est là la norme de référence. La variable importante est la durée plutôt que la continuité, c'est-à-dire que le traitement doit durer assez longtemps pour équivaloir à une thérapie de 9 mois avec un taux d'observance de 100 %[80]. Un régime quotidien d'INH d'une durée de 6 mois est une alternative acceptable lorsqu'un régime de 9 mois n'est pas réalisable[76]. En outre, un régime bihebdomadaire d'INH pendant 9 mois est une alternative acceptable quand un régime quotidien de 9 mois n'est pas pratique et, de même, un régime bihebdomadaire de 6 mois peut remplacer un régime bihebdomadaire de 9 mois. Pour assurer l'efficacité du traitement, il est recommandé d'avoir recours à la prophylaxie sous

observation directe (POD) dans le cas de tous les régimes intermittents (tableau 7).

Tableau 6
Indications* pour le traitement de la tuberculose-infection chez les groupes à haut risque[77]

Taille de la réaction à la tuberculine	Indication
≥ 5 mm	Infection par le VIH Contact récent d'un cas de tuberculose infectieuse Présence de lésions cicatricielles sur les poumons (évocatrices d'une tuberculose rétablie mais non traitée auparavant)[6]
≥ 10 mm*	Virage de la réaction à la tuberculine (à l'intérieur de 2 ans) Âgé de moins de 35 ans* Déficit immunitaire : • transplantation d'organe[78,79] • insuffisance rénale chronique • traitement prolongé aux corticostéroïdes ou aux immunosuppresseurs • hémopathies malignes — leucémie, lymphome • silicose • diabète sucré • < 90 % du poids corporel idéal

* À envisager dans le traitement de la tuberculose-infection latente surtout chez les personnes qui ont ≤ 35 ans et dont le virage de la réaction à la tuberculine mesure ≥ 10 mm et qui font partie d'un des groupes suivants : originaire d'un pays où la tuberculose est endémique, Autochtone, travailleur de la santé, ou résidant d'un centre de soins communautaires.

Tableau 7
Recommandations pour la chimioprophylaxie de la tuberculose-infection chez les personnes séronégatives pour le VIH

Médicament	Durée	Intervalle	Mode*	Posologie	Niveau de preuves†
INH	9 mois	Quotidien	PAS	270	I
INH	6 mois	Quotidien	PAS	180	I
INH	9 mois	Bihebdomadaire	POD	90	III
INH	6 mois	Bihebdomadaire	POD	52	III
RMP‡	4 mois	Quotidien	PAS, ±POD	120	II
INH, RMP	6 mois	Bihebdomadaire	POD	52	II

* PAS = prophylaxie auto-administrée; POD = prophylaxie sous observation directe

† I = essai comparatif randomisé, II = essai non randomisé, III = opinion d'experts

‡ Pour la résistance ou l'intolérance à l'INH

On a fait état de régimes comportant du rifampin pour le traitement d'infections tuberculeuses latentes. Des régimes quotidiens d'INH et de RMP d'une durée de 6 mois ont fait état d'une baisse des cas chez les enfants[81], d'un taux de protection de 37 % après 3 mois chez des adultes atteints de silicose[82], et de 100 % après 4 mois chez des adultes sans-abri soupçonnés d'être porteurs d'un organisme résistant à l'INH[83]. Un régime plus court associant la prise quotidienne d'INH pendant 6 mois et la prise quotidienne de RMP pendant 3 mois chez des adultes atteints de silicose assure une protection de 41 % et 51 %[82]. On a signalé qu'un régime bihebdomadaire de 6 mois d'INH et de RMP fournit une protection de 90 %[84]. Il s'agit là d'un régime convenable. La RMP administrée quotidiennement pendant 4 mois représente une alternative acceptable lorsqu'un régime quotidien d'INH de 9 mois ou de 6 mois ou un régime bihebdomadaire d'INH pendant 9 mois ou 6 mois n'est pas possible[85]. Le tableau 7 compare ces régimes selon leurs médicaments, leur durée et leur posologie et le tableau 8 présente une comparaison de leurs effets protecteurs.

Le régime quotidien ultracourt de rifampicine plus pyrazinamide d'une durée de 2 mois a été bien étudié chez des personnes souffrant de la tuberculose-infection et séropositives pour le VIH. Dans ce groupe, la protection contre la réactivation de ce régime a été comparable à celle d'un régime d'INH d'une durée de 12 mois[86]. Chez les personnes séronégatives pour le VIH, ces régimes associant la RMP et le PZA ont été moins bien étudiés[87].

Résistance à l'isoniazide, et à l'isoniazide et la rifampicine

On peut prévoir une résistance à l'INH chez les contacts d'un cas de résistance avérée à l'INH. D'autres régimes ont été proposés, comme la RMP ou l'INH associée à la RMP, mais leur efficacité n'a pas été démontrée de façon absolue. La prise quotidienne de RMP pendant 6 mois offrait une protection de 100 % pendant 27 mois alors que l'INH associée à la RMP pendant 4 mois a assuré une protection de 100 % pendant 29 mois chez 86 adultes sans-abri que l'on soupçonnait d'être porteurs d'une infection résistante à l'INH[83]. Chez les personnes qui sont porteuses d'une infection résistante à l'INH et à haut risque de développer la tuberculose, la prise quotidienne de RMP pendant au moins 4 mois représente une option thérapeutique acceptable.

Les agents bactériostatiques ne doivent pas être utilisés pour le traitement de la tuberculose-infection parce qu'ils ne stérilisent pas la lésion[88]. Il est recommandé de consulter un spécialiste de la tuberculose pour obtenir des recommandations concernant un traitement préventif chez les personnes qu'on soupçonne d'être porteuses d'une infection résistante à des médicaments autres que l'INH. L'observation étroite de ces patients pendant une période de 2 ans à compter du début de l'infection serait peut-être la meilleure option.

Tableau 8
Résultat de la chimioprophylaxie — Populations séronégatives pour le VIH ou dont le statut sérologique à l'égard du VIH est inconnu

Régime quotidien	Durée (mois)	Observance, %	Protection, %	Suivi (mois)	Groupe étudié	Niveau de preuves
INH*	12	68	75	60	20-64 ans	I
INH*	12	>80	93	60	20-64 ans	I
INH*	6	78	65	60	20-64 ans	I
INH*	6	>80	69	60	20-64 ans	I
INH†	6	Inconnue	41	60	26-34 ans, silicose	I
IMP‡	6	Inconnue	100	30	20-50 ans, virage	II
RMP†	3	Inconnue	51	60	25-64 ans, silicose	I
INH, RMP§	6,9	Inconnue	23	15	0-15 ans	I
INH, RMP¢	6	>80	90	40	0-35 ans	II
INH, RMP‡	4	Inconnue	100	30	20-50 ans, virage	II
INH, RMP†	3	Inconnue	37	60	25-64 ans, silicose	I
RMP¶	6	Inconnue	100	24	15-23 ans, étudiants	III

* Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires[76]

† Hong Kong, résistance aux médicaments inconnue[82]

‡ Résistante à l'INH, statut sérologique à l'égard du VIH inconnu[83]

§ Enfants[81]

¢ Autochtones canadiens

¶ Résistante à l'INH, protection présumée[84]

Amélioration de l'observance

La mauvaise observance du régime thérapeutique est la principale raison de l'échec du traitement destiné à prévenir la tuberculose-maladie. La prophylaxie sous observation directe (POD) est une méthode d'administration des médicaments qui vise à améliorer l'observance[89], en particulier chez les personnes infectées qui courent le plus grand risque de développer la maladie. Il est cependant possible d'améliorer considérablement la fidélité au traitement en

développant entre le professionnel de la santé et le patient une relation de confiance et de soutien qui tienne compte des différences culturelles[90].

Les personnes à risque élevé de tuberculose (tableau 6) devraient être considérées comme des candidats à la POD. La POD est tout particulièrement recommandée (voir le tableau 7 pour les régimes) dans les cas suivants :

- les contacts familiaux des patients qui reçoivent une TOD;
- les contacts étroits;
- les personnes qui fréquentent des cliniques de désintoxication à la méthadone;
- les personnes à qui l'on prescrit un régime intermittent.

Là où la POD n'est pas une option envisageable, il est recommandé d'intégrer les médicaments dans la routine quotidienne du patient, par exemple, faire prendre les médicaments au coucher lorsque ceux-ci provoquent la somnolence, prévoir des horaires flexibles pour la clinique, prendre le temps nécessaire pour répondre aux questions, coordonner les solutions à d'autres problèmes comme la garde d'enfants, les lunettes, les rendez-vous avec d'autres médecins, et fournir le transport lorsque c'est possible. Il est fortement déconseillé de remettre des prescriptions pour une période supérieure à 1 mois et donc d'espacer les contrôles de plus de 1 mois.

Grossesse

Sauf chez les patientes séropositives pour le VIH, ou celles nouvellement infectées par la tuberculose, la recommandation concernant le traitement de la tuberculose-infection latente pendant la grossesse consiste à différer le traitement jusqu'après l'accouchement. Bien que rien n'indique que l'INH soit tératogène, chez d'autres patientes enceintes avec une tuberculose-infection latente, le risque d'une anomalie associée à l'isoniazide à la naissance est supérieur au risque de développer une tuberculose-maladie[91]. La grossesse n'augmente probablement pas le risque de développer la maladie et les données semblent indiquer que les effets hépatotoxiques de l'isoniazide sont plus marqués chez les femmes enceintes[92]. Il faudrait envisager de nouveau le traitement de la tuberculose-infection latente pendant le post-partum quand la possibilité d'une tuberculose évolutive a été exclue. Chez les femmes enceintes qui sont à risque élevé de tuberculose, comme celles qui sont également infectées par le VIH, il est recommandé d'administrer également de la vitamine B_6 avec le régime thérapeutique contenant de l'INH[93].

Effets secondaires associés à la prophylaxie

Isoniazide

Des cas de toxicité et, dans de rares cas, des décès ont été signalés chez des personnes présentant une hépatite due à l'INH[94,95]. L'hépatite survient le plus souvent chez les adultes, mais elle a néanmoins été signalée chez des enfants

aussi jeunes que 2 ans[96]. Il a été décidé de modifier les lignes directrices pour le traitement préventif afin de réduire le risque d'hépatite[97].

L'hépatite est impossible à prédire, mais il existe une corrélation avec l'âge[98]. Elle se manifeste par des nausées, une anorexie et une élévation des enzymes hépatocellulaires (aspartate aminotransférase [AST] ou alanine aminotransférase [ALT]). Elle est rare chez les personnes de < 20 ans, alors que le taux se chiffre à 0,2 % chez celles qui ont entre 20 et 34 ans, 1,5 % dans le groupe des 35 à 49 ans et 2,4 % chez les personnes de > 50 ans[99]. L'incidence est plus élevée chez les personnes qui consomment de l'alcool quotidiennement[99] ou qui ont une hépatite virale[100]. L'hépatite se résorbe presque toujours après la fin de la chimiothérapie.

Bien que l'insuffisance hépatique causée par une hépatite médicamenteuse (INH) soit rare, il appert que les victimes n'auraient pas fait l'objet d'un suivi régulier par l'infirmière hygiéniste ou le médecin.

Les effets indésirables qui ont motivé l'arrêt de l'INH chez 143/1 000 patients[99] et 4/38 patients[83] englobent une éruption cutanée, des nausées, un malaise, de la fièvre, de la nervosité, des céphalées et la grossesse.

Il ne faudrait pas avoir recours à la prophylaxie à l'INH s'il y a des antécédents de réaction indésirable à ce médicament. De plus, elle doit être évitée en présence d'une maladie hépatique aiguë. Chez les patients qui reçoivent de la phénytoïne (Dilantin) ou de la carbamazépine (Tegretol), il faudra ajuster la posologie de ces agents parce que l'INH inhibe leur excrétion par le foie[101].

Rifampicine

Les effets secondaires qui ont motivé l'arrêt de la RMP chez deux patients sur 157[85] englobaient l'anorexie, les dérangements gastro-intestinaux, les douleurs abdominales, la diarrhée, la fatigue, les céphalées, les étourdissements, un flou visuel, des éruptions cutanées, des arthralgies, des ecchymoses (probablement en raison de la thrombopénie) et un ictère scléral. Les autres effets secondaires étaient liés à l'induction des enzymes hépatiques qui accélèrent l'élimination des oestrogènes, des cyclosporines, du coumadin, des glucocortoicoïdes et des sulfonylurés[103]. Lorsqu'on prescrit de la RMP, il faut ajuster la posologie de ces médicaments ou, dans le cas des oestrogènes, il faudra utiliser une autre méthode de contraception.

Isoniazide et rifampicine

Les effets secondaires qui ont motivé l'arrêt de ces médicaments chez six patients sur 37[83] et huit patients sur 167[79] englobent l'hépatite, les dérangements gastro-intestinaux, la fatigue, les éruptions cutanées, les étourdissements, les céphalées, la somnolence, l'insomnie et les paresthésies.

Surveillance

Il est recommandé de procéder à l'exploration fonctionnelle hépatique (AST) avant de mettre en route le traitement préventif à l'INH et de surveiller régulièrement les patients atteints d'une affection hépatique préexistante, des antécédents d'abus d'éthanol, ou âgés de ≥ 35 ans. Il importe d'informer le patient du risque de toxicité et de lui demander de signaler les symptômes comme la nausée, l'anorexie, les douleurs abdominales, une coloration foncée de l'urine et un ictère scléral. Dans le cas des personnes qui reçoivent un traitement préventif auto-administré, la prescription ne devrait prévoir que le nombre de doses nécessaires pour 1 mois.

Références

Traitement de la tuberculose-maladie

1. Grosset J. *Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis*. Clin Chest Med 1980;1:231-41.
2. Mitchison DA. *The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy*. Tubercle 1985;66:219-25.
3. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et coll. *The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1980;121:939-49.
4. Grosset J. *The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short course chemotherapy*. Tubercle 1978;59:287-97.
5. British Thoracic Society et Tuberculosis Association. *A controlled trial of six months of chemotherapy in pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1982;126:460-2.
6. East African/British Medical Research Council Study. *Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1977;115:3-8.
7. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1979;119:579-85.
8. Snider DE, Rogowski J, Zierski M, et coll. *Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in 6 months; a cooperative study in Poland*. Am Rev Resp Dis 1982;125:265-7.
9. British Thoracic Society. *A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond*. Br J Dis Chest 1984;78:330-6.
10. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. *USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability*. Ann Intern Med 1990;112:397-406.

11. Dutt AK, Jones L, Stead WW. *Short course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin*. Chest 1979;75:441-7.

12. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et coll. *A 62 dose, 6 month therapy for PTB and NPTB: a twice weekly, directly observed, and cost effective regimen*. Ann Intern Med 1990;112:407-15.

13. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1986;133:779-83.

14. Singapore Tuberculosis Services/British Medical Research Council. *Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1988;137:1147-50.

15. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1991;143:707-12.

16. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1987;136:1339-42.

17. Snider DE, Graczyk J, Bek E, et coll. *Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin and pyrazinamide with and without streptomycin*. Am Rev Resp Dis 1984;130:1091-4.

18. American Thoracic Society. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:1359-74.

19. Schuluger NW, Harkin TJ, Rom WN. *Principles of therapy of tuberculosis in the modern era*. Dans : Rom WN et Garay S, éds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Boston, 1996.

20. Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada. *La tuberculose au Canada 1996*. Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux 1998. Cat H49-108/196.

21. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et coll. *Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida*. Ann Intern Med 1984;101:641-5.

22. Hopewell PC. *Tuberculosis and infection with the human immunodeficiency virus*. Dans : Reichman LB, Herschfield ES, éds. *Tuberculosis — a comprehensive international approach, lung biology in health and disease, vol 66*. Marcel Dekker Inc., New York, 1993.

23. O'Brien RJ. *The treatment of tuberculosis*. Dans : Reichman LB and Herschfield ES, éds. *Tuberculosis — a comprehensive international approach, lung biology in health and disease, vol 66*. Marcel Dekker Inc., New York, 1993.

24. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients*

undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. Tubercle 1986;67:243-59.

25. Dutt AK, Moers D, Stead WW. *Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis*. Ann Intern Med 1986;104:7-12.

26. Dutt AK, Moers D, Stead WW. *Tuberculous pleural effusion: 6-month therapy with isoniazid and rifampin*. Am Rev Resp Dis 1992;145:1429-32.

27. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, et coll. *Short-course chemotherapy for tuberculous pleural effusion and culture-negative pulmonary tuberculosis*. Tuberc Lung Dis 1995;76:25-7.

28. Goel A, Pandya SK, Satoskar AR. *Whither short-course chemotherapy for tuberculosis meningitis?* Neurosurgery 1990;27:418-421.

29. Fox W. *The problem of self-administration of drugs, with particular reference to pulmonary tuberculosis*. Tubercle 1958;39:269-74.

30. Fox W. *Self administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems*. Bull Int Union Tuberc 1961;31:307-31.

31. Addington WW. *Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States*. Chest 1979;76(suppl):741-3.

32. Mitchison DA. *How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:10-5.

33. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et coll. *The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis*. N Engl J Med 1994;330:1179-84.

34. Wilkinson, D. *High-compliance tuberculosis treatment programme in a rural community*. Lancet 1994;343:647-8.

35. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. *A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis*. Bull WHO 1964;31:247-71.

36. Desopo ND. *Clinical trials in pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1982;125:85-93.

37. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. *Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis*. Br Med J 1973;2:7-11.

38. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Controlled trial of 6- month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong: the results up to 30 months*. Am Rev Resp Dis 1977;115:727-35.

39. British Thoracic and Tuberculosis Association. *Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis*. Lancet 1975;1:119-24.

40. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong*. Tubercle 1976;57:81-95.

41. Menzies R, Rocher I, Vissandjee B. *Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis*. Tuberc Lung Dis 1993;74:32-7.

42. Sumartojo E. *When tuberculosis treatment fails — a social behavioral account of patient adherence*. Am Rev Resp Dis 1993;147:1311-20.

43. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide*. Am Rev Resp Dis 1991;143:700-6.

44. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months*. Tubercle 1981;62:95-102.

45. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Clincial trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1985;132:374-87.

46. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1991;707-12.

47. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. *Twenty isoniazid-associated deaths in one state*. Am Rev Resp Dis 1989;140:700-5.

48. Snider ER. *Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy*. Tubercle 1980;61:191-6.

49. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. *Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin*. Chest 1991;99:465-71.

50. Baciewicz AM, Self TH, Bakermeyer WB. *Update on rifampin drug interactions*. Arch Intern Med 1987;147:565-8.

51. Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, et coll. *Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions*. N Z Med J 1998;111:428-30.

52. Russo PA, Chaglasian MA. *Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy*. J Am Optom Assoc 1994;65:332-8.

53. Woung LC, Jou JR, Liaw SL. *Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy*. J Ocul Pharmacol Ther 1995;11:411-9.

54. Trebucq A. *Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:12-5.

55. Varughese A, Brater DC, Benet LZ, et coll. *Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function*. Am Rev Resp Dis 1986;134:34-8.

56. Malone RS, Fish DN, Speigel DM, et coll. *The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1580-4.

57. Andrew O, Schoenfeld P, Hopewell P, et coll. *Tuberculosis in patients with end-stage renal disease*. Am J Med 1980;68:59-65.

58. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. *Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome*. Am J Perinat 1998;15:303-6.

59. Snider DE, Layde RM, Johnson MW, et coll. *Treatment of tuberculosis during pregnancy*. Am Rev Resp Dis 1980;122:65.

60. Varpela E, Hietalalahti J, Aro M. *Streptomycin and dihydrostreptomycin during pregnancy and their effect on the child's inner ear*. Scan J Resp Dis 1969;50:101-9.

61. Snider DE, Powell KE. *Should women taking antituberculosis drugs breast-feed?* Arch Intern Med 1984;144:589.

62. Alzeer AH, FitzGerald JM. *Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy*. Tuberc Lung Dis 1993;74:6-11.

63. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et coll. *Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculosis meningitis*. Pediatr Infect Dis 1991;10:179-183.

64. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et coll. *Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic finding, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis*. Pediatrics 1997;99:226-31.

65. Girling DJ, Darbyshire JH, O'Mahoney G. *Extra-pulmonary tuberculosis*. Brit Med Bull 1988;44:739-56.

66. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et coll. *Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei*. Lancet 1988;2:759-64.

67. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, et coll. *Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS*. N Engl J Med 1992;327:1817-8.

68. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. *Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients*. N Engl J Med 1995;332:336-7.

69. Fox W, Jindani A, Nunn AJ, et coll. *Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1976;114:471-5.

70. Hoeppner VH, Marciniuk DD. *Tuberculosis in aboriginal Canadians*. Can Resp J 2000;7:141-6.

71. Murray JF. *The white plague: down and out or up and coming*. Am Rev Respir Dis 1989;140:1788-95.

72. Ferebee SH, Mount FW, Anastasiades AA. *Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children*. Am Rev TB and Pulm Dis 1957;76:942-63.

73. Mount FW, Ferebee SH. *Preventive effects of INH in the treatment of primary tuberculosis in children*. N Engl J Med 1961; 265:713-21.

74. Ferebee SH, Mount FW. *TB morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of INH among household contacts*. Am Rev Respir Dis 1962;85:490-510.

75. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. *A controlled trial of community-wide INH prophylaxis in Alaska*. Am Rev Respir Dis 1967;95:935-43.

76. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Efficacy of various durations of INH preventive therapy for TB: 5 years of follow-up in the IUAT trial*. Bull World Health Organ 1982;60:555-64.

77. American Thoracic Society. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.

78. Lichtenstein IH, MacGregor RR. *Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature*. Rev Infect Dis 1983;5:16-26.

79. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, et coll. *Tuberculosis in heart transplant recipients*. Chest 1997;111:365-9.

80. Comstock GW. *How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?* Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847-50.

81. Ormerod P. *Reduced incidence of tuberculosis prophylactic chemotherapy in subjects showing strong reactions to tuberculin testing*. Arch Dis Child 1987;62:1005-8.

82. Girling DJ, Darbyshire JH, Fox W, et coll. *A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong*. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.

83. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et coll. *Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1473-77.

84 McNab B, Marciniuk D, Alvi R et coll. *Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculous infection in Canadian Plains Aborigines*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:989-93.

85. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et coll. *Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection — experience with 157 adolescents*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1735-38.

86. Gordin F, Chaisson R, Matts J, et coll. *Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons*. JAMA 2000;283:1445-50.

87. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:5221-47.

88. Mitchison DA. *The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy*. Tubercle 1985;66:219-25.

89. Wobeser W, To T, Hoeppner VH. *The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indians*. Clin Invest Med 1989;12:149-53.

90. Rideout M, Menzies R. *Factors affecting compliance with preventive treatment for tuberculosis at Mistassini Lake, Quebec, Canada*. Clin Invest Med 1994;17:31-6.

91. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et coll. *Treatment of tuberculosis during pregnancy*. Am Rev Respir Dis 1980;122:65-79.

92. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, et coll. *Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis*. JAMA 1979;241:1239-41.

93. Monnet P, Kalb JC, Pujol M. *Doit-on craindre une influence tératogène éventuelle de l'isoniazide?* Rev Tubercul (Paris) 1967;31:845-8.

94. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et coll. *Isoniazid-associated hepatitis*. Am Rev Respir Dis 1972;106:357-65.

95. Snider DE, Caras GJ. *INH-associated hepatitis deaths: a review of available information*. Am Rev Respir Dis 1992;145:494-7.

96. Stein MT, Liang D. *Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children*. Pediatrics 1979;64:499-505.

97. Comstock GW, Edwards PQ. *The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors*. Am Rev Respir Dis 1975;111:573-7.

98. Centers for Disease Control, Department of Health, Education, and Welfare. *Report of the Ad Hoc Committee on isoniazid and liver disease*. Am Rev Respir Dis 1971;104:454-9.

99. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. *Isoniazid-related hepatitis*. Am Rev Respir Dis 1978;117:991-1001.

100. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, et coll. *Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers*. Gastroenterology 1990;98:502-4.

101. Miller RR, Porter J, Greenblatt DJ. *Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid*. Chest 1979;75:356-8.

102. Baciewicz AM, Self TH, Bakermeyer WB. *Update on rifampin drug interactions*. Arch Intern Med 1987;147:565-8.

Chapitre II-F

La tuberculose résistante aux médicaments

Introduction

En l'absence d'interventions efficaces, une épidémie de tuberculose durerait vraisemblablement plusieurs centaines d'années dans une communauté. Depuis le milieu du XX[e] siècle, les antituberculeux ont accéléré le recul naturel de la maladie pendant les épidémies. Au cours des dernières années, deux facteurs ont concouru à renverser cette tendance. Le premier est un phénomène naturel, soit l'apparition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En détruisant les deux types de cellules qui jouent le rôle le plus important dans la défense contre le bacille tuberculeux (les macrophages et les lymphocytes CD4), le VIH favorise la progression de la tuberculose-infection, contractée récemment ou dans un passé lointain, à la tuberculose-maladie. L'autre facteur, soit la sélection de souches de bacilles tuberculeux résistantes aux médicaments, est, tout comme la découverte des médicaments eux-mêmes, un phénomène qui est attribuable exclusivement à l'homme[1].

À l'échelle mondiale, la proportion de tous les cas de tuberculose causés par des souches résistantes aux médicaments est à la hausse[1]. Dans les pays industrialisés, le virage ambulatoire de la fin des années 1980 aurait réduit la fidélité au traitement et accru la probabilité d'un échec thérapeutique, d'une rechute et de l'acquisition d'une résistance aux médicaments, bien qu'au Canada, l'on manque de preuve à cet effet[2]. Dans les pays en développement, où les ressources sont rares et l'accès aux soins de santé est limité, la résistance acquise est un phénomène plus probable. Dans ces pays, les souches résistantes peuvent avoir infecté des personnes qui immigreront par la suite au Canada. Et un jour, si ces immigrants développent la tuberculose au Canada, la maladie sera résistante aux médicaments.

On dit des patients qu'ils sont porteurs d'une tuberculose résistante aux médicaments si la souche qui cause leur maladie est résistante à au moins un des cinq antituberculeux de première ligne : l'isoniazide, la rifampicine, le

pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine. Grâce aux progrès récents réalisés en biologie moléculaire, il est maintenant possible d'identifier les loci génétiques de même que les mécanismes biologiques qui interviennent dans la résistance à chacun de ces médicaments[3]. Ceux-ci permettront peut-être de déceler plus précocement la résistance aux médicaments.

Nous présenterons dans les paragraphes suivants une brève description de la théorie de la résistance aux médicaments, afin d'aider ceux qui traitent des cas de tuberculose à déterminer quand ils doivent soupçonner une résistance, de même qu'un aperçu du traitement de la tuberculose résistante aux médicaments.

Théorie de la résistance aux médicaments

Du point de vue épidémiologique, il existe trois types de résistance aux médicaments dans la tuberculose[4].

1. ***Résistance primaire**** : quand on découvre que des patients non antérieurement traités sont porteurs d'organismes résistants, vraisemblablement parce qu'ils ont été infectés par une source extérieure de bacilles résistants.
2. ***Résistance acquise**** : quand des patients qui étaient d'abord porteurs de bacilles tuberculeux sensibles aux médicaments ont ensuite acquis une résistance par suite d'un traitement inadéquat, mal prescrit ou irrégulier ou, le plus souvent, de la non-observance du régime thérapeutique.
3. ***Résistance initiale*** : quand il s'agit d'une résistance aux médicaments observée chez des patients qui nient toute chimiothérapie antérieure mais chez qui il est impossible de vérifier les antécédents de prise de médicaments. En réalité, il s'agit d'une résistance primaire vraie et dans une certaine mesure, d'une résistance acquise non divulguée.

À moins qu'ils aient voyagé dans des pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, les patients tuberculeux nés au Canada n'affichent que très rarement une résistance primaire aux médicaments. Chez les immigrants qui nient toute chimiothérapie antérieure, il est préférable de parler de résistance *initiale* plutôt que de résistance primaire étant donné qu'il est habituellement impossible de vérifier leur usage antérieur de médicaments. La théorie suivante a trait à la résistance *acquise* aux antituberculeux.

La prévention de la tuberculose résistante aux médicaments repose sur une bonne compréhension de la théorie de la résistance acquise. Dans toute population importante de bacilles tuberculeux, on trouvera plusieurs mutants naturels qui sont résistants aux médicaments[6]. La mutation aléatoire qui confère une résistance à chacun des principaux antituberculeux survient à des fréquences

* La tuberculose résistante aux médicaments dans les régions **épidémiques** a été récemment reclassifiée[5]. On a remplacé l'expression « résistance primaire » par « résistance parmi les nouveaux cas » et l'expression « résistance acquise » par « résistance parmi les cas traités antérieurement ».

prévisibles dans les populations *non traitées* de bacilles tuberculeux (tableau 1). Une caverne tuberculeuse de 2 cm qui abrite entre 10^7 et 10^9 bacilles pourrait contenir quelques bacilles (entre 10 et 1 000) résistants à l'isoniazide, quelques-uns (0 à 10) qui sont résistants à la rifampicine, quelques-uns (entre 10 et 1 000) qui sont résistants à l'éthambutol et quelques-uns (entre 10 et 1 000) qui sont résistants à la streptomycine, etc. Cela ne signifie pas que lorsqu'un échantillon de cette population de bacilles sera cultivé en laboratoire, il sera déterminé qu'il est résistant à ces médicaments. Pour que le laboratoire puisse déterminer la résistance, il faut qu'au moins 1 % de la population de bacilles soit résistante au médicament.

Tableau 1

Apparition spontanée de mutants résistants aux médicaments parmi les souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis*[4]

Médicament	Probabilité de résistance
Rifampicine	10^{-8}
Isoniazide, streptomycine, éthambutol, kanamycine, Acide *para*-aminosalicylique	10^{-6}
Éthionamide, capréomycine, viomycine, cyclosérine, thiacétazone	10^{-3}

Les sites de résistance à l'intérieur des mutants sont situés sur les chromosomes (non sur les plasmides) et ne sont pas reliés. Aussi, le risque qu'un bacille développe *spontanément* une résistance à deux agents non apparentés correspond aux produits des probabilités; par exemple, dans le cas de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, 1 sur 10^6 X 1 sur 10^8 = 1 sur 10^{14}. Parce que le nombre total de bacilles dans l'organisme, même dans le cas de la tuberculose cavitaire très avancée, atteint rarement ce nombre (10^{14}), l'apparition spontanée d'un bacille multirésistant est un phénomène très rare. Comme l'ont exprimé si clairement Iseman et Madsen[7], : « C'est là le principe directeur de la chimiothérapie anti-tuberculeuse moderne. Parce qu'une résistance spontanée à deux médicaments est très rare, le traitement associant deux médicaments (ou plus) prévient l'émergence d'une résistance progressive de la manière suivante : certains bacilles de la population seront résistants au médicament A et d'autres seront résistants au médicament B, mais aucun ne sera simultanément résistant aux deux médicaments. Ainsi, le médicament B tuera les bacilles qui sont résistants au médicament A et vice versa. En principe, cela signifie qu'un régime associant deux médicaments devrait permettre de traiter un cas courant de tuberculose sensible aux médicaments. En raison de la faiblesse relative de la streptomycine et de l'acide *para*-aminosalicylique, la trithérapie plutôt que la bithérapie était la norme jusqu'à la découverte de la rifampicine. Le succès du régime

« Arkansas[8] » associant deux médicaments (isoniazide et rifampicine) a largement validé le modèle précédent *pour la tuberculose sensible aux médicaments**.» (traduction)

L'émergence d'une résistance aux médicaments est attribuable à la sélection de mutants résistants pré-existants dans la population bactérienne originale par suite de la « pression médicamenteuse ». Par exemple, si seule l'isoniazide est prescrite (ou si c'est le seul médicament d'une polythérapie qui est pris fidèlement) à un malade atteint de tuberculose pulmonaire cavitaire, elle tuera tous les organismes qui lui sont sensibles, y compris les mutants aléatoires qui sont résistants à des médicaments comme la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine, mais elle ne tuera pas les mutants résistants à l'isoniazide. Ceux-ci continueront donc à se multiplier et finiront par dominer la population parce qu'ils ont un avantage sélectif en présence du médicament, et l'isoniazide sera éliminée de l'arsenal thérapeutique. La probabilité que s'opère cette sélection dépend de la durée de cette monothérapie : elle s'établit à 25 % chez les patients qui reçoivent uniquement de l'isoniazide pendant 2 semaines, 60 % chez ceux qui prennent ce médicament pendant 6 mois et 80 % chez ceux qui le prennent pendant 2 ans[9]. Si l'on ajoute maintenant la rifampicine seule au régime, le même mécanisme s'opérera et l'on assistera à l'émergence d'une souche multirésistante (c'est-à-dire résistante à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine); la rifampicine tuera les bactéries résistantes à l'isoniazide, mais elle ne tuera pas les quelques mutants aléatoires dans la nouvelle population qui sont résistants à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine.

Cette théorie classique de la résistance dans le cas de la tuberculose pose en principe une séquence d'événements dans laquelle le patient reçoit une monothérapie. Elle n'explique pas comment la résistance peut émerger seulement à cause du manque de régularité dans la prise des médicaments et sans monothérapie. D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer la résistance dans ces circonstances[3,10,11]. Ceux-ci exigent essentiellement plusieurs cycles de destruction (pendant la prise de médicaments) et de nouvelle croissance (quand cesse la prise de médicaments). Pendant chacun de ces cycles, il s'opère une sélection en faveur des mutants résistants par rapport à la population de bactéries sensibles au médicament. Un nouveau cycle de croissance peut se produire jusqu'à ce que soit atteinte la taille de la population originale, et il en résulte des proportions croissantes de bacilles résistants au début de chaque nouveau cycle.

* Si seule l'infection s'est produite et non la maladie, on peut supposer que moins de 10^8 organismes sont présents et qu'il est acceptable d'utiliser uniquement de l'isoniazide pour prévenir la réactivation future.

POINTS CLÉS :

Dans les programmes de lutte antituberculeuse, il importe d'accorder la préséance à la prévention et non au traitement de la tuberculose résistante aux médicaments. Si l'on veut prévenir l'apparition d'une résistance, il importe a) de prescrire des doses appropriées d'au moins deux et, idéalement, de trois médicaments auxquels l'isolat est certainement ou probablement sensible; b) de s'assurer que le régime prescrit est observé et que les patients qui ne suivent pas le traitement sont identifiés sans tarder; la meilleure façon d'obtenir cette assurance est de surveiller la prise de chaque dose; et c) de ne jamais introduire un médicament unique dans un régime qui s'avère inefficace.

Chez qui devrait-on soupçonner une résistance aux médicaments?

Il faut soupçonner qu'un cas de tuberculose est causé par une souche résistante aux médicaments dans les circonstances suivantes :

- Le patient a immigré au Canada d'un pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, ou est né au Canada mais a récemment résidé dans un pays où la tuberculose était très répandue[12-14]. Au Canada, la proportion des cas porteurs de souches résistantes aux médicaments augmentera avec la proportion croissante des cas de tuberculose survenant chez des immigrants originaires de pays où la prévalence de la maladie est élevée. Bien que le risque d'infection parmi les personnes qui viennent en contact avec les sujets atteints de tuberculose reste le même sans égard au fait que les bacilles soient résistants ou susceptibles (à l'isoniazide ± streptomycine)[15], la transmission au Canada de souches résistantes aux médicaments de sujets nés à l'étranger à des sujets nés au Canada s'avère très peu fréquente[3].
- Le patient a déjà reçu une chimiothérapie antituberculeuse, en particulier les immigrants *qui ont des antécédents de chimiothérapie antituberculeuse dans leur pays d'origine*[16].
- On croit que le patient aurait pu être infecté par un porteur connu de tuberculose résistante aux médicaments.
- Le patient présente une tuberculose pulmonaire cavitaire[17,18]; il y a lieu de croire que ces patients risquent davantage de développer des souches résistantes parce qu'ils sont porteurs d'un plus grand nombre de bacilles.
- Le traitement est en train d'échouer. L'échec peut presque toujours s'expliquer par au moins un des cinq facteurs suivants : a) prescription inexacte de médicaments, b) non-observance par le patient de la chimiothérapie prescrite, 3) *résistance aux médicaments*, 4) malabsorption des médicaments et e) réinfection exogène par une souche résistante pendant le traitement de la maladie originale[19,20].

Une co-infection par le VIH est un facteur de risque de résistance aux médicaments aux États-Unis[21,22]. Les données canadiennes sur le rôle du VIH dans l'émergence de la résistance sont limitées.

Traitement de la tuberculose résistante aux médicaments

Le traitement de la tuberculose résistante aux médicaments, et en particulier de la tuberculose multirésistante, suppose l'accessibilité aux techniques les plus récentes de détermination de la sensibilité aux médicaments et un approvisionnement ininterrompu d'une vaste gamme de médicaments. Au Canada, nous avons la chance d'avoir les deux.

Résistance à l'isoniazide

Un antibiogramme est pratiqué sur l'isolat initial de *M. tuberculosis* de tous les cas de tuberculose au Canada pour lesquels la culture était positive. La détermination de la sensibilité à l'isoniazide, la rifampicine et éthambutol, est effectuée de façon systématique pour tous les isolats, alors que la sensibilité à la streptomycine et au pyrazinamide est établie pour la plupart des isolats. Si l'on détermine qu'un isolat est résistant à un médicament de première ligne, il sera vraisemblablement résistant à l'isoniazide ou à la streptomycine, ou aux deux, étant donné que ce sont ces deux médicaments qui sont utilisés depuis le plus longtemps. Des données représentatives sur la sensibilité aux médicaments d'un échantillon de cas de tuberculose à culture positive déclarés au Canada pendant la période de 12 mois allant de janvier 1993 à février 1994 se trouvent au tableau 2[23]. Étant donné que la streptomycine ne peut être administrée que par voie parentérale et qu'elle a largement été remplacée par l'éthambutol, la résistance n'est pas habituellement une considération importante. Elle peut toutefois le devenir lorsque les autres options thérapeutiques sont limitées en raison de la résistance aux agents administrés par voie orale ou de la toxicité de ceux-ci. En revanche, la résistance à l'isoniazide représente toujours un problème important, étant donné qu'il s'agirait de l'un des deux antituberculeux les plus efficaces dont nous disposions. Heureusement, il existe un certain nombre d'options thérapeutiques qui peuvent être offertes aux patients infectés par des isolats résistants à l'isoniazide (± streptomycine) (voir le tableau 3).

Idéalement, chacun de ces régimes devrait être considéré comme le traitement efficace *minimal* et être pleinement supervisé; chose certaine, la phase d'entretien ne peut être *intermittente* si elle n'est pas pleinement supervisée. La recommandation concernant la pleine supervision s'applique particulièrement dans le cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif ou de co-infection par le VIH. Si le taux actuel de résistance à l'isoniazide parmi les malades *sans antécédents* de chimiothérapie antituberculeuse est égal ou supérieur à 4 %, alors les régimes initiaux devraient associer au moins quatre médicaments[24].

Tableau 2
Profil de résistance aux antituberculeux au Canada, 1993-1994[23]

	Nombre de cas de tuberculose	Prévalence de la résistance (IC à 95%)
Nombre total d'isolats	**458**	
Sensible aux 5 médicaments	418	
Toute résistance*	**40**	**8,7 (6,4; 11,6)**
SM	25	5,5 (3,6; 8,1)
INH	20	4,4 (2,8; 6,5)
PZA	7	1,5 (0,7; 3,3)
RMP	3	0,7 (0,2; 2,1)
EMB	1	0,2 (0,0; 1,4)
Monorésistance	**27**	**5,9 (4,0; 8,3)**
SM	14	3,1 (1,7; 4,9)
INH	7	1,5 (0,7; 3,0)
PZA	6	1,3 (0,5; 2,7)
Multirésistance†	**3**	**0,7 (0,16; 1,77)**
INH + RMP	1	
INH + RMP + SM	1	
INH + RMP + PZA + EMB	1	
Autres profils	**10**	**2,2 (1,11; 3,86)**
INH + SM		

* SM = streptomycine, INH = isoniazide, PZA = pyrazinamide, RMP = rifampicine, EMB = éthambutol

† Résistance à au moins l'INH et la RMP

Tableau 3
Options thérapeutiques dans les cas de résistance à l'isoniazide

Phase initiale (quotidien)	Phase d'entretien (quotidien ou intermittent)
2 mois (H) RZE	7 mois RZE[25,26‡]
2 mois (H) RZE†	10 mois RE[27-29]

* H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol

† Le pyrazinamide est recommandé ici, mais dans la plupart des essais sur le terrain, ce médicament n'était pas inclus dans le régime. L'isoniazide devrait être interrompu à partir du moment où l'on sait que l'isolat est résistant à ce médicament.

‡ Ce régime est administré de façon intermittente.

POINTS CLÉS :

Il existe un certain nombre d'options thérapeutiques qui peuvent être offertes aux patients infectés par des isolats résistants à l'isoniazide (± streptomycine). **Niveau II**

Si le taux actuel de résistance à l'isoniazide parmi les malades *sans antécédents* de chimiothérapie antituberculeuse est égal ou supérieur à 4 %, alors les régimes initiaux devraient associer au moins quatre médicaments. **Niveau III**

Résistance à d'autres antituberculeux de première ligne, à l'exclusion de la tuberculose multirésistante

Bien que la résistance à d'autres médicaments de première ligne soit relativement rare au Canada, les principes suivants concernant le traitement s'appliquent. Si ni l'isoniazide, ni la rifampicine et ni le pyrazinamide ne sont inclus dans le régime, il est impossible d'envisager un traitement court de 6 mois. Les patients infectés par des isolats résistants à la rifampicine mais sensibles à l'isoniazide doivent être traités pendant une période minimale de 12 mois. Ceux qui sont porteurs d'isolats résistants au pyrazinamide mais sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine doivent être traités pendant une période minimale de 9 mois. S'il est vrai qu'on utilise souvent une fluoroquinolone, le plus souvent de la lévofloxacine, à la place de l'éthambutol chez les personnes qui sont résistantes ou intolérantes à ce médicament, il n'a pas été établi que ces deux antibiotiques avaient une efficacité comparable, et c'est pourquoi une surveillance étroite de la réponse clinique, radiologique et bactériologique au traitement est indiquée.

Tuberculose multirésistante

Malheureusement, il n'y a pas de données valables sur l'efficacité relative de divers régimes non plus que sur la durée minimale du traitement chez les patients atteints de tuberculose multirésistante[30-32]. Il faut immanquablement avoir recours aux médicaments de deuxième ligne (antituberculeux autres que les médicaments de première ligne), qui sont plus coûteux, moins efficaces et qui comportent plus d'effets secondaires que les médicaments de première ligne. Aussi, ces agents doivent-ils être administrés uniquement par des personnes expérimentées travaillant dans des unités spécialisées et en étroite collaboration avec un laboratoire qui est en mesure d'effectuer des cultures et des antibiogrammes fiables, sinon il y a un risque bien réel d'émergence de tuberculose incurable[29]. Au Canada, les épreuves de sensibilité aux antituberculeux de deuxième ligne sont effectuées au Centre national de référence en mycobactériologie, Bureau de microbiologie, LLCM, Winnipeg, de même que dans certains laboratoires provinciaux et territoriaux. Les médicaments de deuxième ligne englobent la kanamycine et l'amikacine, la capréomycine, l'éthionamide, les quinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine), la cyclosérine, l'acide *para*-aminosalicylique et la clofazimine. Le tableau 4 donne des

Tableau 4
Posologies des antituberculeux de deuxième ligne et réactions indésirables courantes[3]

Médicament*	Posologie quotidienne habituelle chez l'adulte†	Pic sérique g/mL	Surveillance régulière recommandée	Réactions indésirables
Amikacine	15 mg/kg	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, azote uréique du sang, créatinine, électrolytes	Ototoxicité, toxicité vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Kanamycine	15 mg/kg	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, azote uréique du sang, créatinine, électrolytes	Ototoxicité, toxicité vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Capréomycine	15 mg/kg	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, azote uréique du sang, créatinine, électrolytes	Ototoxicité, toxicité vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Éthionamide	250 mg BID ou TID	36-46	Enzymes hépatiques, glucose	Dérangements gastro-intestinaux. hépatotoxicité, réactions psychotiques, hypoglycémie. Éviter pendant la grossesse.
Acide *para*-aminosalicylique	4 g BID ou TID	20-40	Enzymes hépatiques, électrolytes, fonction thyroïdienne	Dérangements gastro-intestinaux, anomalies fonctionnelles hépatiques, hypokaliémie. Éviter en présence d'une insuffisance rénale.
Cyclosérine	250 mg BID ou TID	20-35	État mental	Éviter chez les patients épileptiques, ayant des troubles mentaux ou alcooliques.
Ofloxacine Ciprofloxacine Sparfloxacine Levofloxacine	400 mg BID 750 mg BID 200 mg BID 500-750 mg BID	8-10 3-5	Enzymes hépatiques	Troubles gastro-intestinaux. céphalées, anxiété, tremblements. Éviter chez les femmes enceintes et les enfants en pleine croissance.

Rifabutine	350-450 mg	Enzymes hépatiques, formule sanguine complète	Hépatotoxicité, uvéite, thrombopénie, neutropénie.
Clofazimine	100-300 mg PJ	Changements pigmentaires de la macula	Altération de la couleur de la peau, ichthyose, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, changements oculaires rares

* Les médicaments de deuxième ligne sont plus difficiles à utiliser que les médicaments de première ligne. Ils devraient être administrés et surveillés par des professionnels de la santé qui possèdent l'expérience nécessaire.

† BID deux fois par jour, TID trois fois par jour, PJ une fois par jour

renseignements détaillés sur ces préparations, leur posologie, leurs effets indésirables de même que les précautions à prendre dans chaque cas.

POINT CLÉ :

Il n'y a pas de données valables sur l'efficacité relative de divers régimes non plus que sur la durée minimale du traitement chez les patients atteints de tuberculose multirésistante. Niveau III

Il faut à la fois de l'expérience et de la pratique pour établir un régime thérapeutique adapté aux besoins de chaque patient avant d'avoir obtenu les résultats de l'antibiogramme. Cela exige, entre autres, beaucoup de temps et de patience pour déterminer précisément les régimes thérapeutiques que le patient a déjà reçus, si le traitement a été supervisé et quelle a été la réponse clinique, radiologique et bactériologique au traitement[32].

Lorsqu'on choisit un régime, il ne faut jamais envisager de garder des médicaments en réserve. C'est ainsi qu'on perd une bataille après l'autre. Le patient qui présente une tuberculose multirésistante acquise a peut-être déjà perdu plusieurs batailles. Il faut à tout prix remporter ce dernier combat. Comme nous l'avons déjà indiqué, il faut déterminer à quels médicaments les bacilles sont sûrement ou probablement encore sensibles et ensuite prescrire le régime le plus efficace. Une fois qu'on a obtenu les résultats de l'antibiogramme, il est toujours temps de retirer les médicaments prescrits inutilement dans le régime initial[3].

En premier lieu, il faut prescrire des médicaments que le patient n'a pas déjà reçu dans le passé. Il est à peu près certain que les bacilles seront sensibles à ces agents, mais il faut comprendre que même lorsqu'on a démontré leur sensibilité *in vitro* à des antituberculeux déjà utilisés, ceux-ci peuvent ne pas se révéler aussi efficaces dans le cadre d'un régime dit « de sauvetage » que ne le laisse prévoir le profil de sensibilité *in vitro*[33]. De plus, on a rapporté une résistance croisée ainsi que des interactions médicamenteuses avec certains des antituberculeux de deuxième ligne (tableau 5)[6,32]; par exemple, bien que jusqu'à 20 % à 40 % des isolats résistants à la rifampicine pourraient être sensibles à la

Tableau 5

Résistances croisées et interactions des antituberculeux de deuxième ligne

Résistance croisée	• Les souches résistantes à la streptomycine sont sensibles à l'amikacine-kanamycine[32]. • La résistance à la kanamycine entraîne une résistance croisée avec l'amikacine et vice versa[32]. • La résistance à l'amikacine-kanamycine entraîne la résistance à la streptomycine[32]. • Les souches résistantes à la streptomycine, l'amikacine et la kanamycine sont toujours sensibles à la capréomycine[32]. • La résistance à l'ofloxacine ou la ciprofloxacine entraîne une résistance croisée complète pour l'ensemble des fluoroquinolones[32]. • La plupart des isolats résistants à la rifampicine sont également résistants à la rifabutine[34].
Interactions médicamenteuses	• L'ofloxacine peut accroître la probabilité de séquelles neurologiques associées à la cyclosérine[37,38]. • La probabilité d'hypothyroïdie provoquée par l'acide *para*-aminosalicylique est accrue quand le PAS est administré en association avec l'éthionamide[7]. • La rifabutine n'induit pas les enzymes cataboliques ni n'altère la pharmacocinétique d'autres médicaments dans la même mesure que la rifampicine qui lui est apparentée; néanmoins, il faut tenir compte du risque que la rifabutine modifie le métabolisme d'autres médicaments[7].

rifabutine, et les données concernant l'efficacité de la rifabutine dans la tuberculose multirésistante sont contradictoires, la résistance à la rifampicine devrait, pour des raisons d'ordre pratique, laisser supposer la résistance à la rifabutine[34-36]. L'ajout de l'isoniazide au régime ne présente aucun avantage. Si, selon les données disponibles, il est possible que les bacilles demeurent sensibles à un médicament de première ligne, malgré le fait que le patient ait reçu une association médicamenteuse dont l'efficacité est douteuse, on peut l'ajouter au régime, mais il ne faut pas s'y fier pour prévenir une résistance ultérieure. Si, par la suite, les épreuves de sensibilité révèlent une résistance à ce médicament, les nouveaux médicaments n'ont peut-être pas été protégés. Au contraire, si les bacilles sont sensibles à cet agent, il y aura un avantage supplémentaire. Ainsi, lorsque les résultats des antibiogrammes seront disponibles, il sera possible de retirer un médicament de deuxième ligne moins puissant qui cause des effets secondaires chez le patient tout en conservant un régime efficace qui permettra de prévenir l'émergence d'une résistance ultérieure.

Nous présentons ici les traitements recommandés par l'OMS pour la maladie causée par des isolats qui sont résistants à au moins l'isoniazide et la rifampicine[32]; d'autres stratégies ont été proposées par les CDC d'Atlanta ainsi que par des spécialistes qui ont énormément d'expérience dans ce domaine[3,30,31,39]. En règle générale, il faut absolument établir un régime qui comporte entre quatre et six

médicaments; dans cette situation et dans d'autres cas où l'on doit faire face à une résistance à d'autres médicaments, le nombre exact de médicaments utilisés peut varier, selon l'importance de la maladie et la puissance des agents disponibles. Pendant la phase initiale, il est recommandé d'utiliser l'éthionamide associé à une quinolone et un autre agent bactériostatique (l'éthambutol si possible) avec le pyrazinamide et un aminoside (ou la capréomycine) pendant une période minimale de 3 mois ou jusqu'à la négativation du frottis (tableau 6). Il est recommandé de débuter le traitement avec des petites doses et d'accroître progressivement la posologie sur une période de 1 à 2 semaines lorsqu'on administre l'éthionamide, la cyclosérine et l'acide *para*-aminosalicylique.

Dans tous les cas, il y aurait lieu d'effectuer des études de pharmacocinétique afin de déterminer les doses auxquelles les agents de deuxième ligne devraient avoir un effet thérapeutique et des risques de toxicité réduits[3,30]. Pendant la phase d'entretien, il faudrait utiliser l'éthionamide associé à une quinolone et à un autre agent bactériostatique pendant au moins 18 mois après la négativation du frottis.

Si l'isolat est résistant à l'isoniazide, la rifampicine et à l'éthambutol (avec ou sans résistance à la streptomycine), la phase initiale devrait englober l'éthionamide associé à une quinolone et à un autre agent bactériostatique (cyclosérine ou acide *para*-aminosalicylique) avec le pyrazinamide et un aminoside (ou la capréomycine) pendant une période de 3 mois ou jusqu'à la négativation du

Tableau 6
Régimes acceptables pour le traitement de la tuberculose multirésistante[32]

	Phase initiale		Phase d'entretien	
Résistance	Médicaments	Durée minimale en mois	Médicaments	Durée en mois
Isoniazide, rifampicine et streptomycine	1 aminoside*	3	1 éthionamide	18
	2 éthionamide	3	2 ofloxacine†	18
	3 pyrazinamide	3	3 éthambutol	18
	4 ofloxacine†	3		
	5 éthambutol	3		
Isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol	1 aminoside*	3	1 éthionamide	18
	2 éthionamide	3	2 ofloxacine†	18
	3 pyrazinamide	3	3 cyclosérine‡	18
	4 ofloxacine†	3		
	5 cyclosérine‡	3		

* Kanamycine ou amikacine, ou capréomycine

† On peut réduire la posologie quotidienne de 800 mg à 400 mg si le médicament est mal toléré.

‡ PAS si la cyclosérine n'est pas disponible ou est trop toxique

frottis. Pendant la phase d'entretien, il est recommandé d'utiliser de l'éthionamide associé à une quinolone et la cyclosérine (ou l'acide *para*-aminosalicylique) pendant au moins 18 mois après la négativation du frottis. Si la résistance au pyrazinamide est établie, il faut retirer ce médicament du régime et le remplacer par de la cyclosérine ou l'acide *para*-aminosalicylique. Dans ce type de tuberculose multirésistante et dans d'autres, les facteurs associés à une issue défavorable dans une analyse unidimensionnelle englobent l'usage antérieur d'un plus grand nombre de médicaments, une résistance *in vitro* à plus de médicaments, des régimes contenant moins de médicaments préalablement inutilisés et le fait d'appartenir au sexe masculin[33].

Quel que soit le régime choisi, le traitement devrait être administré quotidiennement et se faire sous observation directe. De plus, il est recommandé de mettre en route le traitement dans une unité spécialisée afin qu'on puisse observer la toxicité et l'intolérance et modifier le régime avant qu'un conditionnement d'aversion rende le patient à la fois psychologiquement et physiquement intolérant aux médicaments[32]. Il est également obligatoire de surveiller les résultats bactériologiques (frottis et culture) chaque semaine pendant la phase initiale et au moins une fois par mois durant la phase d'entretien. Les patients qui présentent une tuberculose pulmonaire à frottis positif ou à culture positive devraient être isolés dans une chambre munie d'un système de ventilation destiné à prévenir la propagation nosocomiale de l'infection. L'isolement à domicile n'est pas recommandé pour les patients porteurs d'une tuberculose multirésistante contagieuse. L'isolement devrait être maintenu jusqu'à ce qu'au moins trois échantillons d'expectorations consécutifs soient négatifs pour les BAAR au frottis et à la culture.

D'entrée de jeu, il faut bien faire comprendre au patient et au personnel que l'observance rigoureuse du régime thérapeutique prescrit est la seule chose qui puisse sauver la vie du patient. Aussi, celui-ci doit-il essayer de tolérer les effets secondaires désagréables des médicaments s'il veut survivre. Il doit accepter de faire l'objet d'une observation directe et que la prise de chaque dose de médicament soit supervisée. Le patient doit recevoir, dans sa langue, des instructions claires et complètes avant le traitement de même qu'un soutien et une attention psychologiques permanents.

La grossesse vient compliquer la prise en charge de la tuberculose multirésistante et le traitement nécessite une bonne expérience des problèmes en cause. Une étude récente a analysé les risques de tératogénicité des médicaments de deuxième ligne, le recours à des régimes de maintien, le choix du moment de mise en route du traitement, les risques de transmission verticale et latérale et le rôle de l'administration du BCG aux nourrissons[40].

Le rôle de la chirurgie

Il faudrait envisager le recours à la chirurgie chez le patient porteur de bacilles résistants ou probablement résistants à presque tous les médicaments, sauf

deux ou trois qui sont relativement faibles. Malheureusement, pour un grand nombre de ces patients, cette approche sera impossible parce que la maladie sera trop étendue ou la fonction pulmonaire, trop réduite. Si le patient présente une grosse caverne localisée mais aucun autre signe de la maladie, que sa fonction pulmonaire est raisonnable et qu'il n'est sensible qu'à deux ou trois médicaments (peu puissants), il faudrait alors envisager sérieusement la chirurgie[41,42].

Si l'on veut éviter les complications graves et potentiellement mortelles de la chirurgie, il y aurait lieu de pratiquer l'intervention quand la population bacillaire est probablement à son plus faible. Si l'on a accès qu'à un régime thérapeutique peu puissant, l'expérience a montré que le moment le plus propice est après un traitement de 2 mois. Après la chirurgie, il faudrait poursuivre le même régime pendant au moins 18 mois.

Traitement préventif pour les contacts des cas de tuberculose multirésistante

La bithérapie est recommandée pour les personnes qui ont probablement contracté une tuberculose multirésistante et qui ont un risque plus élevé de développer la maladie[3]. Parmi les agents spécifiques qui sont recommandés figurent le pyrazinamide et l'éthambutol, à condition que la souche qui infectait le cas source soit sensible à ces antituberculeux ou le pyrazinamide associé à un fluoroquinolone[43,44]. Dans des circonstances extrêmes, lorsqu'il y a intolérance ou résistance à ces régimes, on a recommandé une monothérapie d'une durée de six mois prévoyant l'administration de 500 à 700 mg/jour de lévofloxacine[3].

Remerciements

Les auteurs souhaitent témoigner leur gratitude à M. Adalbert Laszlo, Ph. D. de son étude et à M^me^ Suzanne Falconer qui a préparé le manuscrit.

Références

1. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et coll. *Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997*. N Engl J Med 1998;338:1641-9.

2. Long R, Chui L, Kakulphimp J, et coll. *The post-sanatorium pattern of anti-tuberculous drug resistance in the Canadian-born population of western Canada: effect of outpatient care and immigration*. Am J Epidemiol (sous presse).

3. *Drug-resistant tuberculosis*. Dans : Iseman MD, éd. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2000:323-54.

4. Gangadharam PRJ. *Drug resistance in tuberculosis*. Dans : Reichman LB, Hershfield ES, éds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993:293-328.

5. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et coll. *Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area*. Lancet 2000;356:22-5.

6. Grosset J. *Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis*. Clin Chest Med 1980;1:231-41.

7. Iseman MD, Madsen LA. *Drug-resistant tuberculosis*. Clin Chest Med 1989;10:341-53.

8. Dutt A, Stead W. *Present chemotherapy for tuberculosis*. J Infect Dis 1982;146:698-705.

9. Costello HD, Caras GJ, Snider DE Jr. *Drug resistance among previously treated tuberculosis patients, a brief report*. Am Rev Resp Dis 1980;121:313-6.

10. Lipsitch M, Levin BR. *Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug-resistance*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:187-99.

11. Mitchison DA. *How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:10-5.

12. Long R, Manfreda J, Mendella L, et coll. *Antituberculous drug resistance in Manitoba from 1980 to 1989*. Can Med Assoc J 1993;148:1489-95.

13. Long R, Fanning A, Cowie R, et coll. *Antituberculous drug resistance in Western Canada (1993-1994)*. Can Respir J 1997;4:71-6.

14. Manns BJ, Fanning EA, Cowie RL. *Antituberculous drug resistance in immigrants to Alberta, Canada, with tuberculosis, 1982-1994*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:225-30.

15. Snider Jr DE, Kelly GD, Cauthen GM, et coll. *Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli*. Am Rev Respir Dis 1985;132:125-32.

16. Hersi A, Elwood K, Cowie R, et coll. *Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998*. Can Respir J 1999;6:155-60.

17. Canetti G. *Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1965;92:687-703.

18. Ben-Dov I, Mason GR. *Drug-resistant tuberculosis in a southern California hospital: trends from 1969 to 1984*. Am Rev Respir Dis 1987;135:1307-10.

19. Long R, Chomyc S, Der E, et coll. *"Pseudo" treatment failure of pulmonary tuberculosis in association with a tuberculoma*. Can Respir J 2000;7(1):79-83.

20. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et coll. *Exogenous reinfection with multidrug-resistant **Mycobacterium tuberculosis** in patients with advanced HIV infection*. N Engl J Med 1993;328:1137-44.

21. Moore M, Onorato IM, McCray E, et coll. *Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-96*. JAMA 1997;278:833-7.

22. Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et coll. *Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis: a case-control study*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:468-72.

23. Farzad E, Holton D, Long R, et coll. *Drug resistance study of **Mycobacterium tuberculosis** in Canada*. Can J Public Health (in press).

24. Bass JB Jr., Farer LS, Hopewell PC, et coll. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.

25. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Clinical trial of 6 month and 4 month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1979:119:579-85.

26. Mitchison DA, Nunn AJ. *Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1986;133:423-30.

27. Zierski M. *Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients: a critical review*. Lung 1977;154:91-102.

28. A Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council Investigation. *A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong*. Tubercle 1974; 55:1-27.

29. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council. *Results up to 30 months*. Tubercle 1975; 56:179-89.

30. Iseman MD. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. N Engl J Med 1993;329:784-91.

31. Telzak A, Sepkowitz K, Alpert P, et coll. *Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection*. N Engl J Med 1995;333:907-11.

32. Crofton J, Chaulet P, Maher D, et coll. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Organisation mondiale de la Santé, 1997.

33. Gobel M, Iseman MD, Madsen LA, et coll. *Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin*. N Engl J Med 1993;328:527-32.

34. Harkin TJ, Harris HW. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. In: Rom WN, Garey S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996:843-50.

35. Pretet S, Lebeaut A, Parrot R, et coll. *Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis*. Eur Respir J 1992;5:680-4.

36. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with*

pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. Tubercle Lung Dis 1992;73:59-67.

37. Yew WW, Au KF, Lee J, et coll. *Levofloxacin in the treatment of drug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:89.

38. Yew WW, Wong CF, Wong PC, et coll. *Adverse neurological reactions in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after co-administration of cycloserine and ofloxacin*. Clin Infect Dis 1993;17:288-9.

39. Geerligs WA, van Altena R, de Lange WCM, et coll. *Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:758-64.

40. Nitta AT, Milligan D. *Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis*. Clin Inf Dis. 1999; 28:1298-1304.

41. Iseman MD, Madsen L, Goble M, et coll. *Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant* ***Mycobacterium tuberculosis***. Am Rev Respir Dis 1990;141:623-5.

42. Long R, Nobert E, Chomyc S, et coll. *Transcontinental spread of multidrug-resistant* ***Mycobacterium bovis***. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:2014-7.

43. CDC. *Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis*. MMWR 1992;41:61-71.

44. Stevens JP, Daniel TM. *Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculous infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. A decision analysis*. Chest 1995;108:712-7.

Chapitre II-G

La tuberculose de l'enfant

Le diagnostic de la tuberculose chez les enfants repose sur des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et microbiologiques de la maladie qui sont particulières à cette population.

Les cas de tuberculose survenant chez les enfants devraient être considérés comme des incidents révélateurs de la transmission de l'infection dans la communauté avoisinante. Chaque cas de tuberculose chez les enfants devrait donner lieu à une recherche systématique des contacts afin de trouver un cas source adulte non diagnostiqué.

De même, dans tous les cas de tuberculose survenant chez des adultes, il faut procéder à une recherche attentive des contacts, en particulier chez les enfants, étant donné que parmi les enfants, et en particulier ceux qui sont âgés de ≤ 5 ans, l'infection risque non seulement d'évoluer vers la maladie mais vers une forme extrapulmonaire très grave, p. ex., la tuberculose du système nerveux central (SNC) et la tuberculose disséminée (miliaire).

Malheureusement, bien que l'incidence globale de la tuberculose au Canada ait fléchi depuis 1980, le taux est demeuré stable parmi les enfants en bas âge. La majorité de ces cas est survenu chez les enfants autochtones[1,2].

Le diagnostic de la tuberculose chez les enfants

On distingue trois stades de la tuberculose chez les enfants, et chacun de ces stades fait partie d'un continuum : exposition, infection et maladie[3-5]. La plupart des cas sont diagnostiqués pendant la recherche des contacts d'un adulte atteint de la maladie, et le plus souvent, ces enfants sont asymptomatiques. Les manifestations cliniques, s'il en est, sont habituellement non spécifiques et peuvent englober la fièvre, la perte de poids, la toux, les sueurs nocturnes et les frissons. Dans de rares cas, on peut également observer un érythème noueux et

une conjonctivite phlycténulaire[2,6]. Une fois le contact documenté et l'examen clinique terminé, les épreuves utilisées pour confirmer le diagnostic englobent le test cutané à la tuberculine, la radiographie et les tests mycobactériologiques.

Test cutané à la tuberculine (test de Mantoux)[7]

Le test cutané à la tuberculine (TCT) ne devrait être administré et interprété que par des professionnels de la santé qui ont reçu la formation nécessaire en raison du manque de fiabilité des résultats de l'auto-interprétation et de l'interprétation faite par des professionnels de la santé non formés[8,9]. (Voir le chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie.) Une induration mesurant 5 mm et plus est considérée comme positive chez les enfants dans des situations à haut risque comme :

- contact étroit avec un cas de tuberculose diagnostiqué ou suspect
- signes cliniques de la maladie
- anomalies radiologiques évocatrices de la tuberculose
- enfants recevant un traitement immunosuppresseur
- déficits immunitaires, y compris l'infection à VIH.

La réactivité à la tuberculine apparaît entre 3 et 8 semaines (médiane de 3 à 4 semaines) après l'infection initiale et dure habituellement toute la vie, même après une chimiothérapie appropriée. Un TCT négatif n'exclut pas la tuberculose, comme en témoigne le fait que 10 % ou plus des enfants immunocompétents atteints de tuberculose confirmée par culture ne réagissent pas initialement au test[10,11]. La taille de l'induration peut être influencée par une foule de facteurs physiologiques et techniques qui peuvent donner lieu à des réactions faussement positives ou faussement négatives[12].

Dans les populations à faible risque, le dépistage systématique de la tuberculose au moyen du TCT n'est plus recommandé. Les indications pour la réalisation de cette épreuve englobent

- un contact avec une personne chez qui la tuberculose est soupçonnée ou confirmée
- des enfants avec des signes cliniques ou radiographiques évocateurs de la tuberculose
- des enfants infectés par le VIH ou cohabitant avec des personnes infectées par le VIH (test annuel)
- des enfants exposés à des groupes à haut risque (personnes infectées par le VIH, sans-abri, adulte vivant en établissement, utilisateur de drogues injectables)
- des enfants qui, en raison de leur état, risquent davantage de progresser de l'infection à la maladie : p. ex., insuffisance rénale chronique, malnutrition, déficit immunitaire congénital ou acquis, lorsqu'il y a des antécédents d'exposition récente à la tuberculose

- des enfants immigrants ou adoptés qui arrivent au Canada originaires de pays où la tuberculose est endémique (Asie, Moyen Orient, Amérique latine, Afrique)
- avant et après un voyage dans des pays où la maladie est endémique (durée du séjour > 1 mois).

Signes radiologiques

Le signe cardinal de la tuberculose primaire chez l'enfant est une adénopathie hilaire et paratrachéale en association avec ce qui est souvent un foyer parenchymateux relativement petit ou inexistant[4,5,13]. Comme la région hilaire peut être difficile à évaluer en incidence postéro-antérieure seulement, il est important de toujours inclure une incidence latérale lorsqu'on évalue un enfant chez qui l'on soupçonne une tuberculose[14].

Un scénario radiographique courant est une adénopathie suivie d'une dilatation segmentaire et d'une atélectasie du parenchyme contigu[15]. Parmi les autres manifestations radiographiques, on peut mentionner les opacités linéaires, interstitielles et nodulaires et un épanchement pleural[16]. La présence de cavernes est rare chez les jeunes enfants mais peut être observée chez les adolescents. La tomographie thoracique permet d'évaluer plus précisément le médiastin chez les patients dont les radiographies pulmonaires sont équivoques et peut révéler l'ampleur de l'atteinte pulmonaire[17]. Parce qu'elle est plus sensible que la radiographie classique, la tomographie peut inciter à passer d'un seul médicament (tuberculose-infection) à plus d'un médicament (tuberculose-maladie), voir ci-dessous. Dans le cas de la tuberculose du SNC, la tomographie ou l'imagerie par résonnance magnétique peut mettre en évidence une inflammation méningée ou de la citerne interpédonculaire et une hydrocéphalie de même qu'un tuberculome et un infarctus.

Diagnostic microbiologique de la tuberculose chez l'enfant

Dans la plupart des cas de tuberculose infantile, le diagnostic repose sur les antécédents de contact, le TCT et la radiographie pulmonaire. Bien que la probabilité d'isoler *M. tuberculosis* soit inférieure chez les enfants que chez les adultes, il faudrait faire un effort spécial pour obtenir du matériel pour la culture, surtout si l'on soupçonne une résistance aux médicaments.

Parce que les enfants de < 12 ans sont rarement capables de produire des expectorations, on a recours aux tubages gastriques pratiqués tôt le matin (avant 7 heures) 3 jours consécutifs pour isoler *M. tuberculosis*. La technique exige l'introduction d'une sonde naso-gastrique, un lavage gastrique avec 20 à 50 mL d'eau stérile 3 matins consécutifs. Il faut ajouter une solution tampon pour avoir un pH neutre pour le transport. Le frottis direct du liquide d'aspiration gastrique donne un résultat positif chez moins de 20 % des enfants atteints de tuberculose. Le taux d'isolement de *M. tuberculosis* varierait entre 30 % et 50 % chez les enfants[3] et atteindrait 70 % chez les nourrissons (âgés de < 2 ans)[18].

Dans la plupart des cas, il faut hospitaliser l'enfant pour procéder au tubage gastrique très tôt le matin. Il est parfois possible de faire prélever les échantillons à domicile par une infirmière diplômée entre 6 heures et 7 heures le matin[2].

La provocation des expectorations au moyen d'une solution saline hypertonique a été proposée comme méthode de confirmation de la tuberculose chez les enfants âgés de > 3 ans[19]. On peut toutefois avoir recours à la bronchoscopie pour déterminer la présence d'une atteinte endobronchique, mais il convient de noter que du point de vue microbiologique le liquide d'aspiration gastrique donne des résultats meilleurs que le lavage broncho-alvéolaire ou à tout le moins comparables[20,21].

Récemment, des méthodes d'amplification de l'ADN faisant appel à des techniques de PCR ont donné des résultats variables en ce qui concerne le taux de détection de *M. tuberculosis* dans le liquide d'aspiration gastrique, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le LCR, l'urine et les biopsies des ganglions lymphatiques. Chez les enfants, la sensibilité de cette technique variait de 23 % à 85 %, mais la distinction entre la tuberculose-infection et la tuberculose-maladie a été particulièrement difficile à faire avec les techniques de PCR actuellement disponibles[22,23].

Traitement de la tuberculose chez l'enfant

La prise en charge de la tuberculose-maladie chez l'enfant diffère à plusieurs égards du traitement chez l'adulte.

i) Les enfants atteints de tuberculose ne sont pas contagieux, sauf dans le rare cas de l'adolescent chez qui l'infection est réactivée (tuberculose cavitaire) et qui produit suffisamment de bacilles tuberculeux pour que le frottis soit positif. Ainsi, dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire d'isoler les enfants qui sont hospitalisés pour subir des investigations diagnostiques. Le suivi pendant le traitement est essentiellement clinique et radiographique et il n'y a pas de surveillance microbiologique.

ii) La tuberculose-maladie est une complication initiale de la tuberculose-infection avec un nombre relativement réduit de mycobactéries. Le traitement doit être mis en route sans délai afin de prévenir la progression respiratoire ou non respiratoire de la maladie. Comparativement aux adultes non traités, les enfants non traités risquent davantage de développer des formes sévères de tuberculose non respiratoire, en particulier la tuberculose disséminée et la tuberculose du SNC[24].

iii) La pharmacocinétique des antituberculeux n'est pas la même chez les enfants et les adultes. En général, les enfants tolèrent mieux des doses supérieures par kilogramme de poids corporel et ont moins de réactions indésirables que les adultes[25,26]. La pharmacovigilance thérapeutique n'est généralement pas indiquée.

iv) La plupart des médicaments commercialisés (tableaux 1 et 2) sont destinés à être utilisés par les adultes. Par exemple, le pyrazinamide et l'éthambutol n'existent pas sous forme liquide et devraient être administrés sous forme de comprimés complets ou partiels écrasés.

Pharmacothérapie
(voir le tableau 3)

a) Prise en charge des contacts récents (voir la figure 1)

Tous les enfants qui ont eu un contact récent avec un adulte ou un adolescent atteint de tuberculose respiratoire évolutive devraient subir un test cutané à la tuberculine, un examen physique et des radiographies pulmonaires de face et de profil.

Les enfants âgés de 5 ans ou moins dont le résultat du test tuberculinique est négatif devraient entreprendre une chimioprophylaxie à l'INH. Si le cas source est porteur d'une souche résistance à l'INH mais sensible à la rifampicine, il est recommandé d'utiliser la rifampicine. Le traitement préventif devrait se poursuivre pendant une période de 8 à 12 semaines après le dernier contact, après quoi il faudrait procéder à un second test cutané. Si ce test est négatif (< 5 mm), l'INH peut être interrompu. Si, au contraire, il est positif, cela signifie que l'infection s'est produite, et il faut alors faire subir à l'enfant un nouvel examen et d'autres radiographies pulmonaires afin d'exclure une tuberculose évolutive. Si la tuberculose évolutive est de nouveau exclue, il est alors recommandé de lui faire suivre une prophylaxie complète.

b) Traitement de la tuberculose-infection latente

Si l'on décide de traiter l'infection tuberculeuse asymptomatique, c'est dans le but de prévenir le développement de la tuberculose-maladie dans un avenir rapproché ou lointain. L'INH est extrêmement efficace pour ce qui est de prévenir le passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie. Dans la mesure où les patients observent le régime thérapeutique, une seule dose par voie orale de 10 à 15 mg/kg de poids corporel par jour (maximum 300 mg/jour) pendant 12 mois permet de prévenir 93 % des cas de tuberculose comparativement à 69 % des cas si l'INH est pris pendant 6 mois[27]. D'autres études portant sur des enfants de tous âges porteurs d'une tuberculose-infection ont montré que le traitement à l'INH permet d'obtenir une réduction de 90 % des cas de tuberculose-maladie pendant la première année après le traitement et que l'effet protecteur peut durer au moins 30 ans[28,29]. Étant donné qu'un traitement quotidien à l'INH d'une durée de 9 mois est tout aussi efficace qu'un traitement de 12 mois, c'est le traitement le plus court qui est actuellement recommandé[66,30].

Tableau 1

Médicaments couramment utilisés pour le traitement de la tuberculose chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

Médicament	Forme posologique	Dose quotidienne (mg/kg)	Dose bihebdomadaire (mg/kg par dose)	Dose quotidienne maximale	Réactions indésirables
Isoniazide	Comprimés sécables 100 mg, 300 mg Sirop : 10 mg/mL	10-15	20-40	Quotidienne : 300 mg Bihebdomadaire : 900 mg	Hépatite* Paresthésies Hypersensibilité
Rifampicine	Capsule:150 mg, 300 mg Sirop :10 mg/mL	10-20	10-20	Quotidienne : 600 mg Bihebdomadaire : 600 mg	Coloration orangée de l'urine/sécrétions Vomissements, hépatite syndrome pseudo-grippal, thrombopénie, interactions médicamenteuses
Pyrazinamide	Comprimé sécable : 500 mg	20-40	50-70	2 g	Hépatotoxicité Hyperuricémie Arthralgies
Éthambutol	Comprimé : 100 mg, 400 mg	15-25	50	2,5 g	Névrite optique avec baisse de l'acuité visuelle et dischromatopsie du rouge et du vert, dérangements gastro-intestinaux.
Streptomycine	Flacons (IM) 1 g, 4 g	20-40	20-40	1 g	Surdité, vertige, acouphènes, insuffisance rénale.

* Lorsque l'INH est utilisée en association avec la rifampicine, l'incidence de l'hépatotoxicité augmente si la dose d'INH dépasse 10 mg/kg/jour.

Tableau 2

Médicaments de deuxième ligne* pour le traitement des nourrissons, des enfants et des adolescents atteints de tuberculose résistante ou incapables de tolérer les médicaments de première ligne

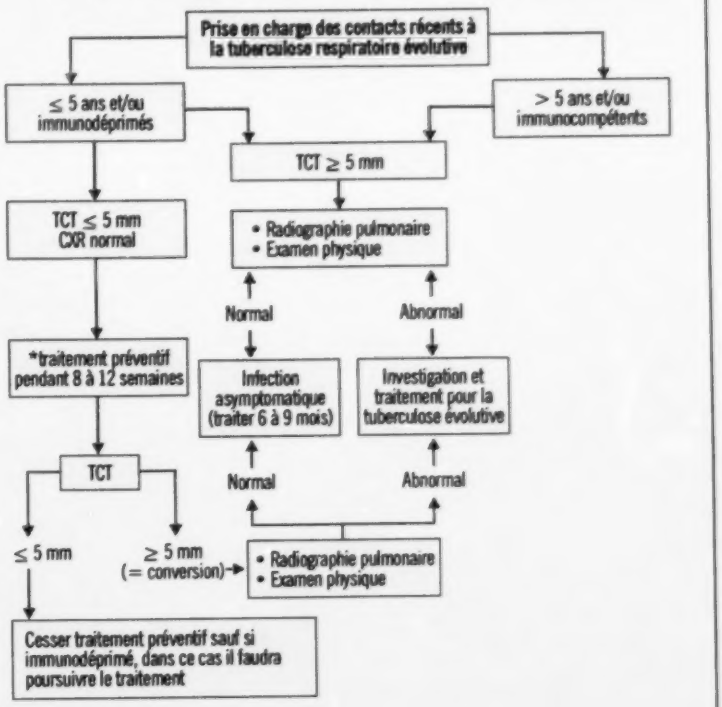
Médicaments	Forme posologique	Dose (mg/kg/jour)	Dose quotidienne maximale	Réactions indésirables
Kanamycine Amikacine	Flacon : 75 mg/2 mL, 500 mg/2 mL, 1 g/mL	15-30 (IM)†	1 g	Ototoxicité, néphrotoxicité
Capréomycine	Flacon : 1 g	15-30 (IM)†	1 g	Ototoxicité, néphrotoxicité
Éthionamide	Comprimé : 250 mg	15-20	1 g	Hépatotoxicité, dérangements gastro-intestinaux
Cyclosérine	Capsule : 250 mg	10-20	1 g	Psychose, changements de personnalité, convulsions, éruptions cutanées
Acide *para*-aminosalicylique (PAS)	Comprimé : 500 mg	200-300	10 g	Dérangements gastro-intestinaux, hépatotoxicité

* Ces médicaments devraient être utilisés après consultation d'un expert dans le domaine de la tuberculose. Les fluoroquinolones ne sont pas approuvés actuellement pour usage chez les enfants de < 14 ans mais ont été utilisés abondamment chez les enfants atteints de fibrose kystique sans que des effets toxiques soient signalés et pourraient servir dans des circonstances extraordinaires.

† IM = intramusculaire

Figure 1

Prise en charge des enfants exposés à la tuberculose*



Des recommandations récentes concernant le traitement des enfants immunocompétents porteurs d'une tuberculose-infection prévoient un régime de 6 mois d'INH[6]. Dans le cas des personnes infectées par le VIH ou atteintes d'un autre déficit immunitaire, il est recommandé que la durée minimale du traitement soit de 9 mois. Il importe de souligner qu'aucun essai comparatif randomisé de grande envergure n'a été réalisé chez les enfants pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie « de courte durée » (6 mois) à l'INH. Jusqu'à ce que de telles données soient disponibles, il est préférable que la durée du traitement de l'infection latente soit maintenue à 9 mois.

En général, l'INH devrait être administrée quotidiennement, mais, dans les situations où la fidélité risque de poser problème, elle peut être administrée deux fois pas semaine (20 à 40 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 900 mg/jour) sous la surveillance directe d'un travailleur de la santé.

Chez les enfants asymptomatiques qui sont porteurs d'une infection à *M. tuberculosis* probablement résistante à l'INH, il faudrait administrer

Tableau 3
Régimes thérapeutiques recommandés pour la tuberculose-infection et la tuberculose-maladie sensible aux médicaments chez les nourrissons, les enfants et les adolescents*

Tuberculose-infection/ maladie	Régimes	Observations
Infection latente		
• Sensible à l'INH	6-9 mois de I[†]	Un minimum de 6 mois consécutifs avec une bonne observance. Infection à VIH : 9 mois.
• Résistante à l'INH	6-9 mois de R	La thérapie bihebdomadaire peut être faite sous observation directe pendant 6 à 9 mois.
Maladie respiratoire (englobe l'adénopathie hilaire)	Régime de 6 mois :[‡] 2 IRZ/4 IR ou 2 IRZ/4 I_2R_2 Régime de 9 mois : 9 IR ou 1 IR/8 I_2R_2	S'il y a une possibilité de résistance, il faudrait ajouter un autre agent (éthambutol ou streptomycine) à la trithérapie initiale jusqu'à ce qu'on ait les résultats de l'antibiogramme.
Maladie non respiratoire SNC, disséminée (miliaire), tuberculose ostéo-articulaire	2 IRZS/10 IR 2 IRZS/10 I_2R_2	La streptomycine fait partie de la thérapie initiale jusqu'à ce qu'on ait les résultats de l'antibiogramme. Dans les endroits où la résistance à la streptomycine est répandue, on peut utiliser la capréomycine ou la kanamycine à la place de la streptomycine (voir le tableau 2).
Maladie non respiratoire Autre que SNC, disséminée, ostéo-articulaire	Comme la tuberculose respiratoire	Voir la tuberculose respiratoire

* Adaptation du : Report Committee on Infectious diseases, 24e édition, 1997

† Un traitement de 6 mois de l'infection tuberculeuse exige la fidélité au traitement.

‡ I = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Les codes des régimes thérapeutiques indiquent la durée de la thérapie initiale, le médicament utilisé/la durée de la phase d'entretien, le médicament utilisé et le rythme d'administration. Par exemple, 2 IRZ/4 I_2R_2 signifie un traitement quotidien de 2 mois associant l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, suivi d'un traitement bihebdomadaire de 4 mois à base d' INH et de rifampicine. Un traitement bihebdomadaire devrait toujours être administré sous observation directe (TOD).

quotidiennement de la rifampicine (10 à 20 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 600 mg/jour) pendant une période de 6 mois.

Il n'est pas recommandé de faire subir systématiquement des tests biochimiques aux enfants qui reçoivent de l'INH, à moins qu'un enfant présente un trouble

hépatique quelconque ou qu'il reçoive d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les suppléments de pyridoxine (vitamine B_6) ne sont pas généralement indiqués chez les enfants. Font exception à cette règle les enfants nourris au sein et ceux qui présentent une malnutrition.

POINTS CLÉS :

- À l'heure actuelle, le traitement recommandé pour la tuberculose-infection latente chez les enfants immunocompétents est un régime quotidien d'isoniazide d'une durée de 9 mois. **NIVEAU II**
- Dans le cas des enfants qui sont aussi infectés par le VIH ou atteints d'un autre trouble entraînant un déficit immunitaire, il est recommandé d'administrer un traitement préventif d'isoniazide d'une durée de 9 mois. **NIVEAU III**
- Dans les situations où la fidélité pourrait poser un problème, on peut administrer l'isoniazide deux fois par semaine (20 à 40 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 900 mg/jour) sous la surveillance directe d'un travailleur de la santé. **NIVEAU II**
- Les enfants infectés par une souche probablement résistante à l'INH ou qui ne tolèrent pas l'INH, la rifampicine (10 à 20 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 600 mg/jour) est recommandée pour une période de 6 mois.

c) Traitement de la tuberculose évolutive

L'objectif du traitement consiste à obtenir une guérison durable le plus rapidement possible tout en prévenant la résistance aux médicaments. Des chercheurs ont déjà publié les résultats de plusieurs séries de régimes courts de 6 mois pour le traitement de la tuberculose respiratoire sensible aux médicaments chez les enfants. Dans ces essais, le taux de succès global était supérieur à 95 %, pour une guérison complète, et à 99 % pour une amélioration appréciable sur une période de suivi de 2 ans[31-33]. Les facteurs qui revêtent une importance critique dans le traitement de courte durée sont une phase initiale intensive associant plusieurs agents bactéricides et une observance surveillée. Le régime le plus courant prévoit l'administration d'isoniazide et de rifampicine pendant 6 mois associées au pyrazinamide pendant les 2 premiers mois (les posologies sont présentées au tableau 1). Un régime initial comportant quatre antituberculeux est utilisé empiriquement si le taux local de résistance primaire à l'INH est supérieur à 4 %. Les médicaments utilisés dans cette quadrithérapie sont habituellement l'INH, la rifampicine, le pyrazinamide et la streptomycine ou l'éthambutol. Il faut faire preuve de prudence si l'on utilise l'éthambutol chez les enfants qui sont trop jeunes pour faire l'objet de contrôles, bien que l'auteur d'une récente revue de la littérature laisse entendre qu'il peut être utilisé sans danger chez les enfants[34]. Chez les enfants infectés par le VIH, le traitement devrait se poursuivre pendant une période minimale de 12 mois.

Comme dans le cas des adultes, la fidélité au traitement demeure le principal problème posé par le traitement des enfants atteints de tuberculose. La non-observance du régime thérapeutique, qui est souvent sous-estimée par les

médecins, peut atteindre un taux de 50 %[31], et entraîner un taux accru de rechute, d'échec thérapeutique et de pharmacorésistance. Chez les enfants, ce problème peut être exacerbé par le nombre limité de formes médicamenteuses destinées aux enfants et l'absence de symptômes au moment du diagnostic.

Des études publiées[31,33,35] sur des polychimiothérapies intermittentes d'une durée de 6 mois chez des enfants tuberculeux ont établi qu'un traitement bihebdomadaire sous observation directe était tout aussi efficace et sûr qu'un traitement quotidien auto-administré. Des études qui ont mis à l'essai le traitement intermittent pendant toute la période de 6 mois ont obtenu des taux de succès équivalents à ceux d'études dans lesquelles le traitement avait d'abord été administré quotidiennement pendant le premier ou les 2 premiers mois.

POINTS CLÉS :

- Globalement, on peut s'attendre à ce qu'une chimiothérapie courte, d'une durée de 6 mois, permette d'obtenir des taux de guérison de 95 % ou plus sur une période de suivi de 2 ans chez des enfants atteints de tuberculose respiratoire sensible aux médicaments. **NIVEAU II**
- Des études publiées sur une polychimiothérapie antituberculeuse intermittente d'une durée de 6 mois chez des enfants ont établi qu'une thérapie bihebdomadaire sous observation directe était aussi efficace et sûre qu'une thérapie quotidienne auto-administrée. **NIVEAU II**

Traitement d'appoint aux corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont un rôle à jouer dans le traitement de la tuberculose chez les enfants mais devraient être utilisés uniquement en association avec une chimiothérapie antituberculeuse efficace. Les corticostéroïdes sont considérés comme bénéfiques dans le traitement de la tuberculose du SNC[36], de la tuberculose endobronchique (obstruction ou atélectasie)[37,38] et de la péricardite[6,39,40]. On peut également les envisager pour la tuberculose miliaire sévère ou l'épanchement pleural, bien que leurs bienfaits à long terme dans un tel contexte aient été remis en question[40,41]. La dose recommandée est de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent pendant 6 semaines ou plus, après quoi on procédera à un sevrage graduel.

Traitement du nouveau-né

Le traitement des bébés nés de mères que l'on soupçonne d'être atteintes de tuberculose repose sur la nature de l'infection chez la mère[6].

Mère atteinte d'une tuberculose-infection asymptomatique (test à la tuberculine positif) sans anomalies visibles sur les radiographies pulmonaires :

- Aucune investigation ni thérapie particulière chez le nouveau-né.
- Aucune nécessité de séparer la mère et l'enfant.
- La mère est habituellement une candidate pour l'INH.
- La mère recevant de l'INH peut allaiter son enfant.
- Il faut envisager la possibilité d'un cas source vivant sous le même toit.

Des anomalies sont visibles sur les radiographies pulmonaires de la mère et celles-ci sont évocatrices d'une tuberculose évolutive :

- Il faudrait séparer la mère et le nouveau-né jusqu'à ce qu'il soit établi que la mère ne souffre pas de tuberculose pulmonaire contagieuse.

Des anomalies sont visibles sur les radiographies pulmonaires de la mère, mais il n'y a pas de signe de maladie évolutive :

- Lorsqu'on considère que les anomalies visibles sur les radiographies pulmonaires résultent d'une tuberculose ancienne guérie et que la mère n'a pas déjà été traitée, il faudrait l'encourager fortement à prendre une chimioprophylaxie.
- Le nourrisson devrait subir des tests cutanés à la tuberculine (TCT) aux âges de 3 et 6 mois.

La mère ou un sujet contact vivant sous le même toit présente des signes cliniques ou radiologiques d'une tuberculose évolutive contagieuse :

- Il faut évaluer le nourrisson pour déterminer s'il est atteint de tuberculose congénitale : TCT, radiographie pulmonaire, ponction lombaire, cultures.
- Il faudrait évaluer le placenta pour déterminer si la mère est le cas source.

En cas de tuberculose congénitale (rare), il faut mettre en route sans tarder le traitement à base d'INH, de rifampicine, de pyrazinamide et de streptomycine. Il est recommandé de séparer la mère et l'enfant jusqu'à ce que le traitement approprié ait été établi et que la mère ne soit plus contagieuse. Il faudrait faire subir un test de détection du VIH à la mère. Enfin, la recherche des contacts devrait être effectuée conformément à ce qui est indiqué au chapitre III-C.

Si la tuberculose congénitale est exclue, il faut administrer de l'isoniazide jusqu'à ce que le bébé ait atteint l'âge de trois mois puis lui faire subir de nouveau le TCT. Si le résultat du test est positif, il faudrait rechercher de nouveau une tuberculose évolutive. Si la maladie est absente, il faut continuer l'INH pendant une période totale de 9 mois. Si le TCT est négatif à 3 mois, il faut poursuivre l'administration d'isoniazide et répéter le test à 6 mois; s'il est positif, on continuera l'INH pendant un autre 3 mois, s'il est négatif, on peut discontinuer l'INH.

Références

1. Laboratoire de lutte contre la maladie. *La tuberculose au Canada. Rapport annuel de 1996*. Ottawa, Santé Canada 1996.
2. Nobert E, Chernick V. *Tuberculosis: 5. Pediatric disease*. Can Med Assoc J 1999;160:1479-82.
3. Khan EA, Starke JR. *Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods*. Emerging Infect Dis 1995;4:115-23.
4. Starke JR, Correa AG. *Management of mycobacterial infection and disease in children*. Pediatr Infect Dis J 1995;14:455-70.
5. Inselman LS, Kendig EL. *Tuberculosis*. Dans : Chernick V, Boat TF, éds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*, 6e édition. WB Saunders, Philadelphie, 1998;883-920.
6. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Acad Pediatr, 24e édition, 1997;541-67.
7. Chaparas SD. *Multiple puncture tuberculin tests*. Pediatr Infect Dis J 1987;6:496-7.
8. Kendig EL, Kirkpatrick BV, Carter H, et coll. *Underreading of the tuberculin skin test reaction*. Chest 1998;113:1175-7.
9. Lifschitz M. *The value of tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG vaccinated children*. Pediatrics 1965;36:624-7.
10. Steginer P, Rao M, Victoria MS, et coll. *Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children culture positive for **M. tuberculosis***. Am J Dis Child 1980;134:747-50.
11. Starke JR, Taylor-Watts KT. *Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas*. Pediatrics 1989;84:28-35.
12. Jeanes CWL, Davies JW, McKinnon NE. *Sensitivity to "atypical" acid fast mycobacteria in Canada*. Can Med Assoc J 1969;100:1-8.
13. *Pediatric tuberculosis*. Dans : Iseman MD, éd. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott Williams and Wilkins, New York 2000;253-69.
14. Leung AN, Muller NL, Pineda PR, et coll. *Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations*. Radiology 1992;182:87-91.
15. Pineda PR, Leung A, Muller NL, et coll. *Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases*. Tubercle Lung Dis 1993;74:261.
16. Parisi MT, Jensen MC, Wood BP. *Pictorial review of the usual and unusual roentgen manifestations of childhood tuberculosis*. Clin Imag 1994;18:149-54.
17. Ngu N, Saiman L, San Gabriel P, et coll. *Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era*. Pediatr Inf Dis J 1999;18:122-6.
18. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. *Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants*. Pediatrics 1994;94:1-7.

19. Shata AMA, Carter JBS, Parry CM, et coll. *Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis*. Arch Dis Child 1996;74:535-7.

20. Abadico DL, Steiner P. *Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in childhood tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:735-8.

21. Chan S, Abadico DL, Steiner P. *Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:506-9.

22. Pierre C, Oliver C, Lecossier D, et coll. *Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA*. Am Rev Resp Dis 1993;147:420-4.

23. Delacourt C, Proveda JD, Churean C, et coll. *Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children*. J Pediatr 1995;126:703-9.

24. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. *Extrapulmonary tuberculosis in the United States of America*. Rev Resp Dis 1990;141:347-51.

25. O'Brien RJ, Long MW, Gross FJ, et coll. *Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis*. Pediatrics 1983;72:491-9.

26. Starke JR. *Multiple drug therapy for tuberculosis in children*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:785-93.

27. International Union Against Tuberculosis, Committee on Prophylaxis. *Efficacy of various durations of INH preventive therapy for TB: 5 years of follow-up in the IUAT trial*. Bull World Health Organ 1982;60:555-64.

28. Ferebee SH. *Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review*. Adv Tuberc Res 1969;17:28-106.

29. Hsu KHK. *Thirty years after isoniazid*. JAMA 1984;251:1283-5.

30. Hsu KHK, Starke JR. *Diagnosis and treatment of tuberculosis infection*. Semin Pediatr Infect Dis 1993;4:283-90.

31. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council Study. *Results at 5 years of a controlled comparison of a 6 month and a standard 18 month regimen of chemotherapy for tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1977;119:579-85.

32. Starke JR. *Multidrug therapy for tuberculosis in children*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:785-93.

33. Biddulph J. *Short course chemotherapy for childhood tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:794-801.

34. Trebecq A. *Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature*. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:12-5.

35. Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et coll. *A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:802-6.

36. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et coll. *Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis*. Pediatr Infect Dis J 1991;10:179-83.

37. Nemir RL, Cordona J, Lacoins A, et coll. *Prednisone therapy as an adjunct in the treatment of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood. A double blind study*. Am Rev Resp Dis 1963;88:188-98.

38. Nemir RL, Cardona J, Vazirl F, et coll. *Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study. II Further term observation*. Chest 1967;95:402-10.

39. Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA. *Tuberculous pericarditis*. Ann Intern Med 1970;72:73-8.

40. Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, et coll. *Prednisone as an adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis*. Chest 1995;107:1621-30.

41. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et coll. *Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double blind placebo-controlled randomized study*. Chest 1988;94:1256-9.

Chapitre II-H

La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

L'épidémie d'infection à VIH a eu des répercussions considérables sur les taux de tuberculose et la lutte antituberculeuse dans les populations où les deux infections sont répandues, tant dans les pays développés que dans les pays en développement. À l'échelle mondiale, la tuberculose arrive au premier rang des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH. La tuberculose multi-résistante représente un problème encore plus grand chez les personnes infectées par le VIH et dans les communautés où l'infection à VIH est répandue.

Au Canada, la co-infection risque de devenir encore plus importante dans l'avenir à mesure que l'infection à VIH se propagera dans les populations qui ont des taux élevés de tuberculose, dont les populations autochtones. Il est important de connaître l'interaction VIH-tuberculose de même que ses répercussions si l'on veut mettre en place des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques efficaces.

Physiopathologie

(interactions aux niveaux moléculaire et cellulaire)

L'effet immunologique du VIH se manifeste surtout sur l'immunité à médiation cellulaire, la partie du système immunitaire qui joue le rôle le plus important dans la réponse de l'organisme contre *M. tuberculosis*. Le déficit immunitaire provoqué par l'infection à VIH diminue la capacité de l'hôte de contenir l'infection tuberculeuse et de prévenir une nouvelle infection ou une réinfection par *M. tuberculosis*. Il modifie également la réaction d'hypersensibilité retardée qui intervient dans le test cutané à la tuberculine de même que les caracté-

ristiques cliniques et radiologiques de la tuberculose, qui sont déterminées par la réponse de l'hôte. L'interaction du VIH et de la tuberculose est bidirectionnelle, c'est-à-dire que *M. tuberculosis* accroît la réplication du VIH *in vitro* et la tuberculose évolutive accélère l'évolution de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux[1].

Infection à VIH chez les patients tuberculeux

La prévalence de l'infection à VIH dépasse 50 % chez les patients tuberculeux dans certains pays où la tuberculose est très répandue. Aux États-Unis, la probabilité d'être atteint de sida était 204 fois plus élevée chez les tuberculeux que dans l'ensemble de la population[2]. Aussi, les patients atteints de tuberculose évolutive représentent-ils une population « sentinelle » importante pour le dépistage du VIH. Les avantages que présente l'identification des cas d'infection à VIH non reconnus antérieurement sont considérables, tant du point de vue de la possibilité de prévenir la transmission future du VIH que des bienfaits potentiels importants du traitement antirétroviral pour le patient.

POINT CLÉ :

La sérologie du VIH est recommandée dans tous les cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués. **Niveau II**

Diagnostic de la tuberculose-infection chez les personnes infectées par le VIH

Chez les personnes porteuses d'une co-infection VIH et tuberculose, le risque annuel de développer une tuberculose-maladie pourrait atteindre 10 par 100 personnes-années[3,4], ce qui fait du VIH le principal facteur connu de réactivation de la tuberculose. Par conséquent, la reconnaissance de la tuberculose-infection et la mise en oeuvre de mesures visant à prévenir le développement de la tuberculose-maladie sont des préoccupations primordiales dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH.

POINTS CLÉS :

- Chaque nouveau cas d'infection à VIH devrait subir une évaluation afin de déterminer les antécédents de tuberculose évolutive et toute exposition connue ou probable à la tuberculose, p. ex., un contact étroit avec un cas contagieux ou le fait d'être originaire d'une communauté ayant une prévalence élevée de tuberculose. Il faudrait lui faire subir un examen physique et une radiographie pulmonaire et rechercher les signes d'une tuberculose antérieure ou d'une tuberculose évolutive. **Niveau I**

- Sauf dans les cas où il y a des antécédents de tuberculose évolutive ou un TCT positif antérieur bien documenté, il faudrait faire subir à chaque personne infectée par le VIH un test à la tuberculine avec 5 UT et le faire lire après un délai de 48 à 72 heures par un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans l'interprétation des TCT. **Niveau I**
- Le TCT devrait être répété chaque année chez les patients à risque élevé d'exposition continue à la tuberculose. **Niveau III**
- Une induration de 5 mm devrait être considérée comme révélatrice d'une infection tuberculeuse. **Niveau III.**
- Le test d'anergie n'est plus recommandé systématiquement. **Niveau I**
- Chez les patients dont le test à la tuberculine est négatif, on peut envisager de faire subir un nouveau test une fois que le traitement antirétroviral a été institué et que le système immunitaire a été reconstitué. **Niveau III**
- Les patients infectés par le VIH qui ont un résultat positif au test à la tuberculine ou des antécédents bien documentés d'un tel résultat devraient subir un examen clinique, des radiographies pulmonaires et d'autres investigations évoquées par les résultats cliniques afin d'établir la présence d'une tuberculose évolutive. Même lorsque la radiographie pulmonaire est normale, il faudrait obtenir des expectorations pour réaliser des frottis et des cultures. **Niveau II**

Traitement préventif

Chez les personnes infectées par le VIH qui avaient obtenu un résultat positif au test à la tuberculine, la chimiprophylaxie a permis de réduire de façon considérable le risque de tuberculose évolutive dans cinq des six études rapportées[3,5-9], et la méta-analyse de ces études vient étayer cette conclusion[10,11].

Dans le cas des personnes infectées par le VIH qui sont anergiques, la chimioprophylaxie antituberculeuse n'a pas été bénéfique[8,12].

POINTS CLÉS :

- Dans la prise en charge des patients infectés par le VIH qui ont obtenu une réaction positive au test à la tuberculine mais chez qui la tuberculose évolutive a été exclue, il faudrait accorder une importance prioritaire à une chimioprophylaxie efficace. **Niveau I**
- Les personnes infectées par le VIH qui ont eu un contact étroit avec un patient atteint de tuberculose contagieuse devraient recevoir une chimioprophylaxie indépendamment du résultat du test à la tuberculine. **Niveau II**

- Dans chaque cas individuel, de préférence après consultation d'un expert de la tuberculose, il faudrait envisager de recommander une chimioprophylaxie aux personnes infectées par le VIH qui ont obtenu un résultat négatif au test à la tuberculine et que l'on croit à risque élevé de tuberculose (p. ex., risque épidémiologique élevé d'exposition passée ou anomalies sur les radiographies pulmonaires qui sont évocatrices d'une exposition à la tuberculose dans le passé) mais qui présentent un déficit immunitaire tel qu'il pourrait entraîner un résultat faussement négatif au test à la tuberculine. **Niveau III**

Les taux d'achèvement de la chimioprophylaxie antituberculeuse dans les programmes canadiens varient énormément[13]. De nombreuses personnes infectées par le VIH qui sont candidates à la chimioprophylaxie présentent souvent au moins une des caractéristiques qui sont associées à une mauvaise fidélité au traitement. Dans une clinique d'entretien à la méthadone, en posant des hypothèses prudentes des bienfaits escomptés, la chimioprophylaxie quotidienne sous observation directe s'est révélée rentable et même économique[14]. Dans une analyse de décision et de rentabilité, une chimioprophylaxie de courte durée supervisée par un travailleur communautaire s'est révélée économique dans certaines conditions[15].

POINTS CLÉS :

- Quand la chimioprophylaxie est indiquée chez une personne infectée par le VIH, il faudrait envisager d'assurer la surveillance directe de la thérapie. **Niveau II**
- Dans le cas des sujets chez qui l'on prévoit une mauvaise fidélité au traitement, comme les itinérants ou les toxicomanes, ou les personnes qui ont des antécédents de non-observance d'un traitement, il faudrait offrir une chimioprophylaxie sous observation directe dans la mesure du possible. **Niveau II**
- Les régimes thérapeutiques bihebdomadaires doivent être administrés sous surveillance directe. **Niveau II**
- Il faudrait accorder une attention à certains aspects pratiques, comme les heures d'ouverture de la clinique, les attitudes du personnel, les incitatifs et un suivi étroit, qui peuvent améliorer la fidélité. **Niveau II**

Bien que la chimioprophylaxie bihebdomadaire à l'isoniazide n'ait pas été comparée à la chimioprophylaxie quotidienne, elle a été utilisée dans deux études[6,7] et, d'après son efficacité, elle serait probablement comparable. Une étude, qui portait également sur des personnes infectées par le VIH, a établi que l'efficacité préventive d'un régime quotidien associant la rifampicine et le pyrazinamide pendant 2 mois était comparable à celle d'un régime quotidien d'INH d'une durée de 12 mois[9].

Si l'on se fonde sur l'équivalence démontrée dans trois études thérapeutiques[16,18], on croit que la rifabutine serait tout aussi efficace que la rifampicine dans les régimes prophylactiques.

Selon les résultats de deux études, la protection pourrait s'affaiblir dans les années suivant la chimioprophylaxie, peut-être à cause d'une réinfection[6,7].

POINTS CLÉS :

- Chez les patients infectés par le VIH pour qui la chimioprophylaxie antituberculeuse est indiquée, le régime standard est soit une

  prise quotidienne d'isoniazide (auto-administrée) pendant 9 à 12 mois (il a été établi qu'une période de 6 mois offre une efficacité préventive inférieure) **Niveau I**

  ou

  prise bihebdomadaire d'isoniazide sous observation directe pendant 9 à 12 mois. **Niveau II** (voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie, pour obtenir les posologies)

- Le régime suivant devrait être envisagé dans des circonstances spéciales, habituellement quand on croit qu'un traitement de courte durée améliorerait considérablement la fidélité au traitement et en particulier chez les patients qui *ne reçoivent pas* actuellement un traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de la protéase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

  régime quotidien associant le pyrazinamide et la rifampicine (ou la rifabutine) pendant 2 mois. **Niveau I** (voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie, pour obtenir les posologies)

Quand le patient reçoit un traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de la protéase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il faudrait demander conseil à un expert dans le domaine du traitement du VIH et de la co-infection VIH-tuberculose avant d'administrer des médicaments autres que l'isoniazide en raison du risque d'interactions médicamenteuses bidirectionnelles complexes. La rifabutine serait préférable à la rifampicine dans ces cas.

POINTS CLÉS :

- Lorsque le cas source soupçonné de l'infection est atteint d'une tuberculose résistante aux médicaments, il faudrait consulter un expert pour établir le régime prophylactique[19]. **Niveau III**
- Les personnes infectées par le VIH qui sont candidates à la chimioprophylaxie mais ne la reçoivent pas pour une raison quelconque devraient faire l'objet d'un suivi régulier, si possible, et il faudrait envisager la tuberculose dans le diagnostic différentiel de toute maladie inexpliquée. **Niveau III**
- Chez la femme enceinte infectée par le VIH pour qui la chimioprophylaxie est indiquée, le traitement devrait être mis en route immédiatement et non reporté jusqu'après l'accouchement. **Niveau III**

Diagnostic de la tuberculose

Les caractéristiques cliniques et radiologiques de la tuberculose peuvent varier considérablement en présence d'une infection par le VIH selon l'importance du déficit immunitaire. La tuberculose extrapulmonaire est plus fréquente, les ganglions lymphatiques étant la localisation la plus courante, mais l'on a également observé que la tuberculose pleurale, la péricardite tuberculeuse, la méningite tuberculeuse et la tuberculose survenant à plus d'une localisation sont toutes plus fréquentes chez les personnes infectées par le VIH que chez les patients non infectés.

Les caractéristiques radiologiques sont le plus souvent atypiques lorsque le déficit immunitaire est plus marqué. La prédominance au lobe supérieur et la présence de cavernes sont plus rares alors que l'adénopathie hilaire et les épanchements pleuraux sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH. Le diagnostic en laboratoire peut aussi être différent en présence d'une infection par le VIH. En effet, selon certaines études, le taux de frottis positifs serait inférieur chez les personnes infectées par le VIH. Les granulomes caractéristiques peuvent être absents ou différents à l'examen histologique des tissus. La bactériémie à *M. tuberculosis*, qui est rare en l'absence d'une co-infection par le VIH, est assez fréquente aux stades avancés de l'infection à VIH. S'il est vrai qu'une infection par les mycobactéries non tuberculeuses peut survenir lorsque le déficit immunitaire est important, il faudrait toujours, jusqu'à preuve du contraire, interpréter un frottis positif comme révélateur de la présence de *M. tuberculosis*.

POINT CLÉ :

Les travailleurs de la santé qui sont appelés à prodiguer des soins à des personnes infectées par le VIH devraient être à l'affût des signes de tuberculose, en particulier chez les patients ayant une probabilité épidémiologique accrue d'exposition récente ou passée, lorsqu'ils tentent de déterminer les causes de toute maladie inexpliquée, en particulier une fièvre ou une maladie pulmonaire persistante, même en l'absence des signes caractéristiques de la tuberculose.
Niveau II

Traitement de la tuberculose

On dispose actuellement de suffisamment de données pour affirmer que le traitement antituberculeux est tout aussi efficace chez les personnes infectées par le VIH que chez celles qui en sont indemnes, dans la mesure où le régime thérapeutique est approprié, que l'organisme est sensible aux médicaments de première ligne et que le patient est fidèle au traitement[20-26]. Les rechutes ont été plus fréquentes chez les personnes infectées par le VIH dans certaines études mais, dans la plupart des cas, il est difficile de distinguer les rechutes des réinfections dans les communautés où les taux de transmission sont élevés. Dans de nombreuses études, la mortalité a été plus élevée chez les personnes

infectées par le VIH, mais elle était le plus souvent attribuable à d'autres affections liées au VIH et non à la tuberculose. Plusieurs études ont laissé entendre que les personnes infectées par le VIH avaient plus souvent des concentrations sanguines inadéquates d'antituberculeux en raison d'une absorption inférieure de ces agents[27,28], alors que d'autres études n'ont trouvé aucune différence entre les patients porteurs d'une infection par le VIH et ceux qui en étaient indemnes[29,30]. Il importe au plus haut point d'offrir un traitement antituberculeux optimal à ces patients tant pour des motifs cliniques que pour des raisons de santé publique, de manière que le traitement de l'infection à VIH ne compromette pas sensiblement celui de la tuberculose.

Les progrès récents qui ont été réalisés dans le traitement du VIH ont entraîné une amélioration spectaculaire de l'état des patients, qui s'est traduite par une baisse de 80 % de la mortalité liée au VIH dans certaines populations au Canada depuis l'introduction de ces nouveaux traitements. Étant donné que la surmortalité observée chez les patients tuberculeux infectés par le VIH par rapport aux autres personnes atteintes de tuberculose est imputable à des complications du VIH qui ne sont pas liées à la tuberculose, tout retard indu dans la mise en route d'un traitement antirétroviral efficace pourrait avoir un effet néfaste important sur la santé du patient de même que sur l'issue clinique de la maladie, en particulier dans le cas des patients aux stades avancés de l'infection à VIH. Certains patients porteurs d'une infection à VIH auront déjà commencé à recevoir une polythérapie antirétrovirale quand on diagnostiquera la tuberculose, alors que d'autres devraient entreprendre cette thérapie. La chimiothérapie de l'infection à VIH et les connaissances sur les interactions des antirétroviraux et des antituberculeux évoluent rapidement.

Les antirétroviraux, qui font partie de la famille des inhibiteurs de protéase, et la délavirdine, qui appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ont des interactions importantes et parfois bidirectionnelles avec les antituberculeux par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P-450 hépatique[31]. Dans la famille des inhibiteurs de protéase, c'est avec le ritonavir que les interactions semblent les plus importantes. L'importance clinique de chacune des nombreuses interactions éventuelles n'est pas encore bien comprise. Les interactions qui ont une importance clinique avec les antituberculeux n'ont pas été observées avec les analogues nucléosiques (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine ou abacavir).

Les rifamycines, qui sont essentielles au succès du traitement de courte durée de la tuberculose, sont les antituberculeux qui interviennent le plus dans l'induction du métabolisme des antirétroviraux. L'expérience semble indiquer que la rifabutine peut être utilisée à la place de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose[16-18]. Les seules interactions cliniques importantes connues entre les antirétroviraux et les agents antituberculeux sont celles qui ont été observées avec les rifamycines.

Les régimes thérapeutiques qui ne contiennent pas de rifamycines, comme l'isoniazide, le pyrazinamide et lLes interactions sont moins marquées avec la rifabutine qu'avec la rifapentine, qui en retour entraîne moins d'interactions que la rifampicine. a streptomycine, administrés pendant une période de 9 mois ou plus, permettaient d'obtenir des taux de guérison initiale élevés et des taux de rechute acceptables chez des patients non infectés par le VIH[32]. L'efficacité de ce régime chez les personnes infectées par le VIH n'a pas été étudié, et l'on a observé qu'un régime ne contenant pas une rifamycine avait un taux de rechute plus élevé chez des Africains infectés par le VIH que chez ceux qui n'étaient pas porteurs de cette infection[33].

Chez la majorité des patients tuberculeux infectés par le VIH, il est possible de choisir le régime thérapeutique de manière à fournir un traitement hautement efficace à la fois contre la tuberculose et le VIH, lorsque le traitement de cette dernière infection est indiqué. Dans ce domaine, les connaissances et la pratique évoluent rapidement, c'est pourquoi il est si important d'obtenir l'information la plus récente de même que des conseils d'experts. Les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* ne tentent pas de couvrir toutes les combinaisons possibles d'antituberculeux et d'antirétroviraux[34-36].

On reconnaît de plus en plus que la reconstitution de l'immunité par suite d'une thérapie antirétrovirale efficace peut entraîner une détérioration clinique et radiologique temporaire, même en présence d'un traitement antituberculeux efficace[37-39]. La maladie qui en résulte peut être très sévère et elle peut répondre au traitement par des corticostéroïdes une fois que le diagnostic a été confirmé.

POINTS CLÉS :

- Le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH devrait être conduit par un médecin qui possède une expertise dans le traitement des deux maladies ou en étroite collaboration avec un médecin expert dans le traitement de l'infection à VIH. Un ajustement individualisé de la posologie et, dans certaines circonstances, du choix des médicaments, sera probablement nécessaire pour de nombreux patients chez qui un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse est indiqué. **Niveau I**
- Il faudrait offrir une thérapie sous observation directe lorsque c'est possible de même que d'autres mesures pour améliorer la fidélité au traitement. **Niveau II**
- Une chimiothérapie d'une durée de 6 mois est recommandée pour la tuberculose sensible aux médicaments lorsqu'on administre un régime standard d'INH et de rifampicine pendant 6 mois associé au pyrazinamide pendant 2 mois, dans la mesure où le patient est fidèle au traitement et qu'on observe une réponse clinique et microbiologique satisfaisante. **Niveau I**
- Dans le cas des patients pour qui un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse est considéré comme le plus approprié, il faudrait remplacer la rifampicine par la rifabutine dans les régimes thérapeutiques standard. **Niveau II**
- Il faudrait utiliser un régime standard contenant une rifamycine à moins que l'organisme soit résistant aux rifamycines ou que le patient ne tolère pas ces antibiotiques. **Niveau I**

- Chez les patients qui reçoivent une polythérapie antirétrovirale au moment du diagnostic de la tuberculose et qui répondent bien à ce traitement, il y a lieu de poursuivre le même régime antirétroviral quand on met en route la chimiothérapie antituberculeuse, à moins qu'on ait des doutes sérieux quant à l'innocuité et l'efficacité des associations médicamenteuses qui seraient alors nécessaires. **Niveau III**
- Dans les cas où il subsiste des doutes quand à l'innocuité et l'efficacité d'associer une rifamycine au traitement antirétroviral du patient, on peut envisager de substituer le régime antirétroviral par un autre qui est jugé d'efficacité équivalente. Il pourrait y avoir lieu de contrôler étroitement la réponse clinique et microbiologique à la thérapie antituberculeuse, la charge virale du VIH et éventuellement les concentrations sanguines de rifamycine et d'antirétroviraux quand on a recours à une association médicamenteuse pour laquelle on possède peu d'expérience. **Niveau III**
- Lorsque la réponse clinique ou bactériologique à la chimiothérapie antituberculeuse ne semble pas optimale, en particulier chez les patients qui présentent une diarrhée chronique et des signes d'une infection à VIH à un stade avancé, il faudrait envisager de mesurer les concentrations sériques d'antituberculeux une fois qu'on a écarté les autres causes possibles d'une mauvaise réponse, comme une résistance aux médicaments ou une mauvaise fidélité au traitement. **Niveau III**

BCG

Le BCG peut provoquer une maladie disséminée chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire, bien que de façon générale le risque semble limité chez les patients infectés par le VIH[40]. Les estimations de l'efficacité protectrice du BCG chez les personnes non infectées par le VIH sont très variables, et l'efficacité du vaccin n'a pas été étudiée chez les sujets séropositifs pour le VIH.

POINT CLÉ :

Le BCG ne devrait pas être administré aux personnes qu'on sait ou qu'on soupçonne d'être infectées par le VIH non plus qu'aux enfants de mères qui sont ou qu'on croit infectées par le VIH. **Niveau I**

Contrôle de la transmission de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH

Tout milieu où se rassemblent des personnes infectées par le VIH ne peut que réunir des sujets qui sont extrêmement réceptifs à la tuberculose et d'autres qui sont à risque accru de transmission. Les éclosions de tuberculose, y compris de tuberculose multirésistante, chez des personnes infectées par le VIH ont été observées dans des hôpitaux et des cliniques qui prodiguent des soins à des personnes infectées par le VIH de même qu'aux établissements correctionnels.

POINT CLÉ :

Les hôpitaux, les hospices, les cliniques, les établissements correctionnels et les autres milieux où des personnes infectées par le VIH peuvent se retrouver en grand nombre devraient établir des politiques et des lignes directrices pour l'identification précoce et l'isolement efficace des patients qui pourraient être porteurs d'une tuberculose contagieuse. Niveau II

Références

1. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, et coll. *Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology*. AIDS 1999;13:1151-8.
2. Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, et coll. *Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992*. JAMA 1994;272:535-9.
3. Pape JW, Jean SS, Ho JL, et coll. *Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection*. Lancet 1993;342:268-72.
4. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et coll. *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1989;320:545-50.
5. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et coll. *Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial*. AIDS 1997;11:875-82.
6. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et coll. *Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia*. AIDS 1998;12:2447-57.
7. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et coll. *Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection*. Lancet 1998;351:786-92.
8. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et coll. *A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus*. N Engl J Med 1997;337:801-8.
9. Gordin F, Chaisson R, Matts J, et coll. *Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons*. JAMA 2000;283:1445-50.
10. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. *Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials*. BMJ 1998;317:625-8.
11. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et coll. *Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials*. AIDS 1999;13:501-8.
12. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et coll. *A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis*. N Engl J Med 1997;337:315-20.

13. Wobeser W, To T, Hoeppner VH. *The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indian*. Clin Invest Med 1989;12:149-53.

14. Gourevitch MN, Alcabes P, Wasserman WC, et coll. *Cost-effectiveness of directly observed chemoprophylaxis of tuberculosis among drug users at high risk for tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:531-40.

15. Rose DN. *Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected persons. A decision and cost-effectiveness analysis*. Ann Intern Med 1998;129:779-86.

16. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et coll. *Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1462-7.

17. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et coll. *Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized comparative study versus rifampicin*. Tuberc Lung Dis 1994;75:341-7.

18. Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, et coll. *A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis*. Tuberc Lung Dis 1995;76:210-8.

19. CDC. *Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis*. MMWR 1992;41(RR-11):59-71.

20. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et coll. *Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1034-8.

21. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, et coll. *Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons*. AIDS 1999;13:1899-1904.

22. Connolly C, Reid A, Davies G, et coll. *Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa*. AIDS 1999;13:1543-7.

23. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, et coll. *Human immuno-deficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:733-40.

24. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et coll. *Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immuno-deficiency virus-related pulmonary tuberculosis*. Clin Infect Dis 1998;26:1148-58.

25. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, et coll. *Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months*. N Engl J Med 1995;332:779-84.

26. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et coll. *Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa*. AIDS 1995;9:1185-91.

27. Sahai J, Gallicano K, Swick L, et coll. *Reduced plasma concentrations of anti-tuberculous drugs in patients with HIV infection*. Ann Intern Med 1997;127:289-93.

28. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, et coll. *Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS*. Ann Pharmacother 1996;30:919-25.

29. Choudhri SH, Hawken M, Gathua S, et coll. *Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea*. Clin Infect Dis 1997;25:104-11.

30. Taylor B, Smith PJ. *Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents?* Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:670-5.

31. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. *Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis*. Clin Infect Dis 1999;28:419-30.

32. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months*. Am Rev Respir Dis 1977;115:727-35.

33. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, et coll. *Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire*. Am Rev Respir Dis 1991;144:750-5.

34. Comité consultatif VIH/tuberculose. *Stratégies de prise en charge des candidats au traitement aux antiprotéases nécessitant par ailleurs un traitement pour* ***Mycobacterium tuberculosis***. RMTC 1998;24:77-80.

35. Tseng A, Walmsley S. *Suivi aux stratégies de prise en charge des candidats au traitement aux antiprotéases nécessitant par ailleurs un traitement pour* ***Mycobacterium tuberculosis***. RMTC 1998;24:129-32.

36. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations*. MMWR 1998;47RR-20:1-58.

37. Chien JW, Johnson JL. *Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB*. Chest 1998;114:933-6.

38. Kunimoto DY, Chui L, Nobert E, et coll. *Immune mediated "HAART" attack during treatment for tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:944-7.

39. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et coll. *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:157-61.

40. Weltman AC, Rose DN. *The safety of Bacille Calmette-Guérin vacination in HIV infection and AIDS*. AIDS 1993;7:149-57.

Chapitre II-I

Les mycobactéries non tuberculeuses

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des mycobactéries autres que celles qui appartiennent au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. microti*). Depuis la première classification de Runyon en 1965, plus de 50 espèces de mycobactéries ont été identifiées[1,2]. Certaines ont une croissance lente et exigent une période de plus de 7 jours pour croître alors que d'autres croissent en moins de 48 heures dans des milieux non sélectifs comme la gélose au sang. Certaines ont des exigences très particulières, par exemple *M. haemophilum* a besoin d'hémine, alors que *M. genavense* croît mieux dans un milieu enrichi en mycobactine et *M. paratuberculosis* a une croissance extrêmement lente, soit de 6 mois ou plus, même en présence de mycobactine. *M. leprae*, qui cause la lèpre, ne fait pas partie du complexe *M. tuberculosis* et n'est pas considéré comme une des mycobactéries non tuberculeuses (MNT); en outre, il ne peut être cultivé *in vitro*.

Les autres termes utilisés pour décrire les MNT sont les mycobactéries « atypiques », « environnementales » et « opportunistes ». On a proposé le terme mycobactérioses pour décrire les maladies qui sont causées par les MNT afin de les distinguer de la tuberculose[3]. Les MNT sont des saprophytes environnementaux courants mais ils sont rarement pathogènes pour l'humain. On estime qu'environ 40 % des isolats de MNT sont associés à des maladies importantes[4]. Il est essentiel d'avoir une définition claire de ce qui constitue la maladie afin d'éviter de traiter des isolats qui n'ont pas d'incidence clinique[5]. N'oublions cependant pas que les MNT sont opportunistes et peuvent causer des maladies graves chez des patients qui présentent un déficit immunitaire localisé ou généralisé.

POINT CLÉ :

Il existe plus de 50 espèces de MNT qui ont des degrés divers de pathogénicité et dont la prévalence varie d'une région à l'autre. Toutes les mycobactéries sont opportunistes et produisent des lésions plus sévères chez l'hôte immunodéprimé.

La fréquence d'isolement des MNT a augmenté pour des raisons qui ne sont pas claires[4]. Pendant les années 1970, les Centers for Disease Control ont signalé qu'environ le tiers des isolats de mycobactéries étaient des MNT, mais à l'heure actuelle, dans la plupart des laboratoires nord-américains, le rapport MNT/*M. tuberculosis* est inversé[6-8].

La distribution des MNT dans l'environnement est déterminée par les conditions écologiques. À cause de leur résistance à la plupart des désinfectants, elles persistent dans les systèmes d'adduction d'eau potable. Les changements qui surviennent dans l'environnement modifient nécessairement la fréquence relative de certains isolats retrouvés chez les humains au fil des ans[2].

L'augmentation du nombre de MNT peut être attribuable aux meilleures techniques d'isolement dans des milieux liquides grâce au marquage radio-isotopique, qui est une pratique utilisée couramment dans les laboratoires depuis le milieu des années 1980. En outre, la survie prolongée des patients atteints de troubles débilitants qui compromettent leur immunité, en particulier l'infection à VIH, peut accroître la probabilité d'une infection opportuniste.

Étant donné que ces organismes sont souvent des saprophytes environnementaux, la signification clinique d'un isolat de MNT est habituellement déterminée par l'isolement répété de l'organisme au même siège anatomique en association avec une maladie clinique. L'isolement revêt une plus grande importance si l'échantillon est prélevé par voie chirurgicale à un siège qui est normalement stérile[6].

La découverte de granulomes caséeux à la biopsie ou de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les sécrétions ou les tissus devrait, jusqu'à preuve du contraire, être interprétée comme indiquant la présence de *M. tuberculosis*. Le médecin devrait communiquer avec le laboratoire pour discuter des délais pour l'obtention d'autres renseignements pertinents concernant l'identification de l'organisme et son profil de sensibilité aux antibiotiques.

Le tableau 1 énumère les espèces de MNT selon la localisation de la maladie (renseignements adaptés avec la permission de Debrunner et coll.[3]). Les syndromes cliniques couramment associés aux MNT sont les adénopathies, les maladies pulmonaires chroniques, les infections de la peau et des tissus mous (souvent associées à un traumatisme ou à la présence d'un corps étranger), s'étendant parfois aux os et aux articulations, et l'infection disséminée.

Tableau 1
Syndromes cliniques

Définition	Traitement (voir tableau 2)	Agent étiologique	
		Courant	Rare
Maladie pulmonaire (habituellement adultes) • Toux, expectorations, perte de poids • Au moins deux isolats d'expectorations ou un isolat d'un site stérile • La distribution des isolats varie selon les régions	• Traitement avec une association d'antimicrobiens • Résection si localisé • Attention à la toilette bronchique	*Complexe M. avium* (MAC)* *M. kansasii** *M. abscessus* *M. xenopi* *M. malmoense*	*M. simiae* *M. szulgai* *M. fortuitum* *M. chelonae* *M. smegmatis*
Adénopathie (habituellement < 5 ans) • Unilatérale, sous-maxillaire localisation la plus courante • Apparition subaiguë des symptômes • Il peut se produire une induration et une fistule	• La résection chirurgicale est habituellement curative	MAC* *M. kansasii** *M. malmoense* *M. haemophilum*	*M. scrofulaceum* *M. fortuitum/peregrinum* *M. abscessus/chelonae*
Peau/tissus mous/os/articulations et tendons • Antécédent de traumatisme ou de coupure superficielle • Présence d'un corps étranger ou d'une prothèse	• Débridement plus chimiothérapie combinée	*M. marinum* *M. fortuitum/peregrinum* *M. abscessus/chelonae* *M. ulcerans*	MAC *M. kansasii** *M. terrae* *M. haemophilum*
Infection disséminée • VIH ou autre état entraînant un déficit immunitaire • Symptômes : fièvre, perte de poids, diarrhée • Tout site possible • Aucun traumatisme nécessaire	• Prévention du MAC chez les personnes infectées par le VIH. • Traiter énergiquement si hémoculture positive	MAC* *M. genavense* *M. kansasii**	*M. abscessus/chelonae* *M. haemophilum* *M. gordonae** Toute mycobactérie peut être pathogène en présence d'un déficit immunitaire important et toute lésion localisée pour entraîner une infection disséminée

* Sonde de l'ADN disponible

Le traitement soulève certains problèmes parce que les MNT sont résistantes à une vaste gamme d'antimicrobiens. Les épreuves de sensibilité n'ont pas été normalisées et il existe des différences entre l'efficacité *in vitro* et *in vivo*[6]. La communication avec le laboratoire aidera à déterminer les organismes pour lesquels les antibiogrammes sont utiles (voir le tableau 2). Il ne faut pas oublier que même les organismes qui sont considérés comme « non pathogènes » peuvent causer des maladies chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire sévère. La pharmacothérapie revêt une importance critique chez ces patients.

La résistance se développe facilement, aussi la monothérapie doit-elle être évitée à tout prix. La résection chirurgicale (par exemple, des adénopathies), si elle est réalisable, peut être curative.

Techniques de laboratoire

Se reporter au chapitre II-A, Les aspects bactériologiques de la tuberculose et des mycobactérioses, pour obtenir des renseignements détaillés concernant la présentation des échantillons cliniques. L'identification des mycobactéries nécessite le recours à du personnel de laboratoire expérimenté. Dans le passé, les mycobactéries étaient cultivées sur des milieux solides et réparties en quatre groupes selon la température de croissance et leur production de pigments en présence ou en l'absence de lumière (classification de Runyon de 1965[1]). Après une période de 4 à 12 semaines dans un milieu de Löwenstein-Jensen solide, les MNT ont été divisées en quatre catégories : les photochromogènes, qui se pigmentent en jaune (caroténogenèse) après exposition à la lumière; les scotochromogènes, qui se pigmentent à l'obscurité; les non chromogènes, qui ne se pigmentent pas; et les mycobactéries à croissance rapide, qui apparaissent sur la gélose au sang en moins d'une semaine. Après la classification de Runyon, l'identification plus poussée des MNT au niveau de l'espèce était réalisée au moyen d'épreuves biochimiques.

À l'heure actuelle, en Amérique du Nord, l'isolement débute par l'inoculation d'un milieu liquide quelconque de détection rapide. La figure 1 donne les analyses de laboratoire subséquentes ainsi que les délais de présentation des rapports. Pour certaines espèces, l'inoculation d'un milieu solide se fait simultanément à l'inoculation d'un milieu liquide. Toute croissance d'une culture démontrant la présence de BAAR nécessite une sonde d'ADN et un repiquage de la culture dans un milieu solide pour confirmer la croissance des mycobactéries et pour faire la distinction entre des organismes appartenant au complexe *M. tuberculosis* et pour aider à l'identification des MNT. Il existe des sondes pour le complexe *M. tuberculosis* ainsi que pour *M. avium, M. intracellulare, M. kansasii* et *M. gordonae*. L'identification de toutes les autres espèces de mycobactéries repose sur des techniques biochimiques traditionnelles, l'analyse par chromatographie liquide à haute performance des lipides de la paroi cellulaire ou, plus récemment, les séquences ARNr 16s, ou l'analyse de la restriction de la réaction en chaîne de la polymérase (PRA). *M. haemophilum, M. genavense* et

Tableau 2
Traitement de la maladie causée par les MNT

Organisme	Médicaments	Durée
Complexe *M. avium*	Clarithromycine 500 mg bid ou azithromycine 500 mg par jour plus éthambutol 25 mg/kg x 2 mois ensuite 15 mg/kg ± rifabutine ou rifampicine ± aminosides (streptomycine ou amikacine) de façon intermittente (à l'occasion les quinolones ou la clofazimine peuvent être utiles)	12 mois après la négativation de la culture
M. kansasii	Rifampicine plus éthambutol ±aminosides ±clarithromycine	12 mois après la négativation de la culture
M. xenopi	Clarithromycine Ciprofloxacine Éthambutol	12 mois après la négativation de la culture
M. malmoense	Rifampicine, Éthambutol INH	12 mois après la négativation de la culture
Mycobactéries à croissance rapide (Complexe *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*)	Fondé sur une étude de sensibilité *in vitro* des antimicrobiens suivants : doxycycline, amikacine, imipenem, quinolones, sulfamides, céfoxitine, clarithromycine	12 mois après la négativation de la culture pour la maladie pulmonaire Pour l'infection des tissus mous qui est résécable, l'administration concomitante d'antimicrobiens pendant 3 mois peut suffire.
M. marinum	Rifampicine plus éthambutol ± minocycline ou doxycycline ± triméthoprime/sulphaméthoxazole ± amikacine ± clarithromycine	6-12 mois
M. haemophilum	Ciprofloxacine Rifampicine Amikacine Clarithromycine	?
M. genavense	Clarithromycine Éthambutol Amikacine Rifabutine	?
M. ulcerans	Clarithromycine, Éthambutol Acide *para*-aminosalicylique	
Prophylaxie de l'infection disséminée par le complexe *M. avium* chez les personnes infectées par le VIH avec CD4 $< 50 \times 10^6$/L	Azithromycine 1200 mg par semaine ou rifabutine 300 mg par jour ou clarithromycine 500 mg bid	Toute la vie ou contrôle de la virémie du VIH avec augmentation du nombre de CD4

M. conspicuum exigent des conditions de croissance particulières; *M. marinum* et *M. hemophilum* croissent à une température inférieure alors que *M. xenopi* nécessite une température supérieure[2].

Les épreuves de sensibilité des MNT aux antibiotiques peuvent être effectuées par le laboratoire à la demande du médecin. Cependant, les antibiogrammes ne sont pas standardisés, sauf dans le cas du complexe *M. avium* et la corrélation entre la sensibilité *in vitro* et la réponse clinique au traitement est moins bien définie qu'avec le complexe *M. tuberculosis*.

Syndromes cliniques

Pour qu'un diagnostic d'infection due à une MNT soit posé, il faut que l'organisme soit isolé plusieurs (trois) fois dans des expectorations ou le liquide de lavage bronchique, ou une fois à partir d'un site stérile chez une personne atteinte d'une maladie évocatrice d'une mycobactériose. Des tests cutanés avec des antigènes de *M. kansasii, M. avium* (Battey) et *M. scrofulaceum* (Gausse) ont été utilisés pour définir la prévalence épidémiologique des MNT, mais leur réactivité croisée est si grande qu'ils ne peuvent être utilisés comme outils diagnostiques individuels pour distinguer les MNT de l'infection due à *M. tuberculosis*[6]. La transmission nosocomiale a été signalée avec les mycobactéries à croissance rapide et a été liée aux sources d'approvisionnement en eau[9]. Les mycobactéries à croissance rapide *M. fortuitum, M. chelonae* et *M. abscessus* ont été liées à des valvules cardiaques porcines infectées, des implants mammaires et des bronchoscopes contaminés de même qu'à la dialyse péritonéale et à des infections de sites d'injection.

La pathogenèse des MNT n'est pas bien comprise. La transmission interpersonnelle n'a jamais été signalée. La plupart des infections résultent probablement d'expositions environnementales, par l'inhalation d'organismes aérosolisés ou par l'ingestion d'eau comme dans le cas de la lymphadénopathie de l'enfance et de la colonisation intestinale des patients atteints de sida[2]. Chez les patients immunodéprimés, on peut assister à une dissémination par voie hématogène de l'infection.

Infection respiratoire

Les poumons sont le siège le plus fréquent des infections dues aux MNT[4,7]. En Amérique du Nord, les mycobactérioses pulmonaires sont le plus souvent causées par le complexe *M. avium*, et moins souvent par M. *kansasii* et rarement par *M. fortuitum, M. abscessus, M. szulgai, M. xenopi, M. malmoense, M. simiae* et d'autres[2,6]. Même si *M. kansasii* était l'isolat le plus courant en Grande-Bretagne et *M. xenopi* venait au second rang, il reste que le complexe *M. avium* est isolé de plus en plus souvent. En Europe du Nord, *M. malmoense* vient au deuxième rang après le complexe *M. avium*[2].

Figure 1
Algorithme pour l'identification en laboratoire des mycobactéries non tuberculeuses

Les maladies pulmonaires dues aux MNT, indépendamment de l'organisme en cause, surviennent le plus souvent à l'âge moyen ou après et se manifestent par une toux chronique productive avec ou sans hémoptysie[10]. La maladie peut évoluer et provoquer une dyspnée marquée et une perte de poids importante. Les signes radiologiques englobent des lésions nodulaires de grandeurs variables, une bronchectasie et la formation de cavernes aux parois minces. Les lésions sont bilatérales et le plus souvent situées dans les lobes moyens et inférieurs[10-12]. La tomodensitométrie à haute résolution peut être utile pour mettre en évidence une bronchectasie à foyers multiples. Les patients atteints de pneumopathie à MNT présentent habituellement une atteinte progressive de multiples segments

pulmonaires qui évolue sur de nombreuses années et peuvent mourir d'insuffisance respiratoire.

Parce que les MNT peuvent être des bactéries saprophytes des sécrétions respiratoires et qu'elles sont souvent difficiles à éliminer, le diagnostic devrait reposer sur la persistance de l'organisme et la présence de symptômes et d'un infiltrat pulmonaire en l'absence d'autres causes[6]. La plus récente déclaration de l'American Thoracic Society (ATS) de 1997 recommande que les patients chez qui l'on a obtenu un seul isolat fassent l'objet d'un suivi et que le diagnostic soit confirmé par trois cultures positives, ou deux frottis positifs et une culture positive, au cours d'une période de 12 mois, ou une seule culture montrant une croissance de >2+ sur le produit de lavage bronchique[6]. La présence de frottis positifs des expectorations laisse croire que la charge bacillaire est importante, ce qui accroît la possibilité que l'organisme provoque en réalité une maladie pulmonaire invasive.

Jusque dans les années 1990, la pneumopathie due au complexe *M. avium* était traitée avec cinq antituberculeux classiques qui étaient administrés sur une période de 2 ans, et en dépit d'une résistance démontrée aux agents utilisés, ce traitement permettait d'obtenir une guérison complète ou partielle dans 75 % des cas[13,14]. Selon des données récentes, l'administration de clarithromycine (500 mg bid) et d'éthambutol (25 mg/kg pendant la phase initiale puis 15 mg/kg après 2 mois) en association avec la rifabutine (150 à 300 mg) et un amino-glucoside donne initialement un taux de guérison supérieur à 75 %[15-17]. La toilette bronchique est un élément important du traitement. L'antibiogramme est un outil de plus en plus utile dans le choix des antibiotiques. Il semble que la durée optimale du traitement serait d'au moins 12 mois après la négativation de la culture[6].

M. kansasii est le plus souvent signalé dans les États du Sud et du Midwest américain ainsi qu'en Grande-Bretagne. Un seul isolat clinique de *M. kansasii* justifie généralement le traitement parce qu'il s'agit du deuxième organisme le plus virulent, après *M. tuberculosis*[6]. Le plus souvent, les lésions ressemblent à celles de la tuberculose, avec la formation de cavernes et une localisation apicale. *M. kansasii* est habituellement sensible à la rifampicine et l'éthambutol et résistant à l'isoniazide. Les régimes thérapeutiques de 12 à 18 mois sont curatifs. L'ATS recommande l'usage d'isoniazide chez les patients porteurs d'une infection à *M. kansasii*, malgré le fait que la résistance *in vitro* soit courante, de même que le remplacement de la rifampicine par la clarithromycine chez les patients atteints du sida qui reçoivent des inhibiteurs de la protéase du VIH[6]. Cependant, les régimes qui associent la rifampicine et l'éthambutol sans isoniazide donnent de bons résultats[18].

M. xenopi a été trouvé dans les sources d'eau fraîche, mais il préfère les températures élevées de l'ordre de 45 °C. Un isolat unique est une découverte plus significative d'un seul isolat du complexe *M. avium* dans les expectorations. Jusqu'à l'arrivée de la clarithromycine, il était nécessaire de procéder par chirurgie en raison de la résistance à un grand nombre de médicaments. On peut

maintenant obtenir de bons résultats avec la clarithromycine associée à la ciprofloxacine et à l'éthambutol[6].

M. malmoense a été isolé pour la première fois en Suède, mais il est présent en Amérique du Nord[19]. Il a une croissance exceptionnellement lente et l'isolement nécessite plus de 6 semaines. On le trouve plus souvent chez les personnes âgées qui souffrent de pneumopathies chroniques. La plupart des souches sont sensibles à l'éthambutol, la cyclosérine et l'éthionamide. Quant à la sensibilité aux rifamycines et aux quinolones, elle est variable[6]. Il faudrait déterminer la sensibilité de l'organisme à la clarithromycine.

Les mycobactéries à croissance rapide qui font partie du complexe *M. fortuitum* peuvent croître en moins de 7 jours sur une gélose au sang et sont uniformément résistantes aux antituberculeux, mais elles peuvent être sensibles à la doxycycline, la céfoxitine, l'imipenem, aux sulfamidés, à l'amikacine, aux quinolones et parfois à la clarithromycine[20]. *M. abscessus* est la mycobactérie la plus répandue de ce complexe car elle est à l'origine d'environ 80 % des infections pulmonaires dues au complexe *M. fortuitum*. L'administration d'antimicrobiens devrait reposer sur les résultats de l'antibiogramme. Les infections de la peau et des tissus mous sont plus fréquentes que les atteintes pulmonaires ou ganglionnaires, mais l'infection peut être disséminée chez les patients immunodéprimés. Les lésions pulmonaires ne sont pas cavitaires, mais elles peuvent être associées à une maladie pulmonaire sous-jacente et ont déjà été liées à des atteintes oesophagiennes et à l'aspiration présumée de l'organisme.

La découverte de BAAR dans les expectorations chez un patient qui présente une toux, de la fièvre, une perte de poids et des radiographies pulmonaires mettant en évidence une maladie fibronodulaire apicale postérieure devrait évoquer une infection due à *M. tuberculosis* jusqu'à preuve du contraire. Il faudrait traiter le patient et le placer en isolement respiratoire jusqu'à ce qu'on obtienne le résultat de la culture. Cependant, s'il est confirmé qu'il s'agit d'une MNT, il n'est pas nécessaire d'isoler le patient parce la transmission interpersonnelle de ces organismes n'a pas été établie.

Jusqu'à 20 % des patients atteints de fibrose kystique sont colonisés par des MNT, mais la signification clinique de leur isolement n'est pas toujours claire[21].

POINT CLÉ :

Le diagnostic d'une infection pulmonaire clinique due à une MNT repose sur trois cultures positives des expectorations ou du liquide de lavage bronchique, ou sur une culture positive d'un échantillon provenant d'un site stérile avec des signes pathologiques d'une inflammation granulomateuse.

Adénopathies

Les adénopathies granulomateuses dues à des MNTsont le plus souvent observées chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans[22,23]. En général, la lésion cervicale

unilatérale apparaît soudainement et s'accompagne de symptômes respiratoires supérieurs mineurs, mais l'adénopathie ne se résorbe pas avec la disparition des symptômes respiratoires. Le ganglion atteint est généralement sous-maxillaire, sous-mental ou préauriculaire. Il peut être mobile et produire une inflammation de la peau et une suppuration. Par ailleurs, l'enfant est en bonne santé. Il n'y a pas d'antécédents de contacts avec la tuberculose et la radiographie pulmonaire est normale. Le TCT est habituellement légèrement positif, le diamètre de l'induration ne dépassant guère 5 à 10 mm.

Au Canada, les MNT sont responsables d'un plus grand nombre de cas d'adénopathie granulomateuse de l'enfance que *M. tuberculosis*, sauf chez les enfants d'origine autochtone et immigrants, chez qui *M. tuberculosis* prédomine. Aussi, après l'exérèse totale, il peut être raisonnable de ne pas administrer d'antituberculeux à moins qu'il y ait des antécédents évocateurs d'un contact, jusqu'à ce qu'on ait les résultats de la culture du ganglion lymphatique excisé. Dans l'adénopathie due à des MNT, l'exérèse chirurgicale est habituellement curative sans pharmacothérapie, par conséquent la ponction percutanée n'est pas recommandée. Le plus souvent, la culture révèle la présence du complexe *M. avium* (80 %). Dans le passé, *M. scrofulaceum* était souvent signalé. Au Texas, *M. kansasii* est à l'origine de certaines adénopathies chez les enfants et les adultes. En Suède, *M. malmoense* est une cause importante d'adénopathie cervicale chez les enfants. De rares cas d'adénopathies attribuables à *M. fortuitum* et *M. chelonae* ont été signalés[20].

Dans certains cas, l'exérèse est difficile parce que le ganglion est situé à proximité du nerf facial et le traitement à la clarithromycine et l'éthambutol a été curatif.

Infections de la peau et des tissus mous (os et articulations)

En Amérique du Nord, les infections les plus courantes de la peau et des tissus mous englobent le granulome des piscines ou des aquariums causé par *M. marinum*[2] et les infections dues aux mycobactéries à croissance rapide du complexe *M. fortuitum* (souvent associées à un corps étranger)[20]. Au cours de la dernière décennie, *M. heamophilum* est devenu plus courant et il est habituellement associé à un déficit immunitaire et à une atteinte osseuse et articulaire. *M. ulcerans* est un autre agent pathogène de la peau et des tissus mous qui fait l'objet d'une plus grande attention depuis quelque temps[20].

M. marinum, un photochromogène, préfère les températures de 30 °C, et cause donc des lésions ulcératives périphériques superficielles après un traumatisme léger et une exposition à l'eau des aquariums et des piscines. Un traitement de 3 à 6 mois qui associe la rifampicine et l'éthambutol est presque toujours efficace. De plus, l'association clarithromycine et l'éthambutol a donné de bons résultats. il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant une période de 12 mois.

Le complexe *M. fortuitum* compte cinq espèces dont quatre ont un nom. Il s'agit de *M. fortuitum, M. peregrinum, M. chelonae* et *M. abscessus*[20]. La déter-

mination de l'espèce est justifiée sur le plan clinique car il existe certaines différences en ce qui concerne les manifestations cliniques de même que la sensibilité aux antibiotiques. Environ 60 % à 75 % des infections causées par le complexe *M. fortuitum* sont des infections cutanées, et seulement 20 % sont des atteintes pulmonaires. Parmi les infections cutanées, à peu près la moitié sont consécutives à une chirurgie ou un traumatisme et peuvent être liées à la présence d'un corps étranger. *M. fortuitum* et *M. abscessus* sont les pathogènes cutanés les plus fréquents. Il existe un lien étroit entre les organismes du complexe *M. fortuitum* et l'appareillage prothétique comme les implants mammaires ou les cathéters utilisés en dialyse péritonéale. Les infections dues à *M. chelonae* sont fortement associées à la corticothérapie et les infections disséminées sont observées le plus souvent avec cette espèce.

Le traitement d'une infection due au complexe *M. fortuitum* peut nécessiter l'exérèse chirurgicale et une antibiothérapie. La chirurgie est particulièrement utile dans le cas des infections cutanées causées par un appareillage prothétique. Le débridement de la plaie devrait englober l'enlèvement de l'appareil. L'antibiothérapie devrait reposer sur les résultats d'études de sensibilité *in vitro*. Les antituberculeux ne sont généralement pas efficaces contres les infections dues au complexe *M. fortuitum*. Les agents les plus actifs sont la clarithromycine et l'amikacine. De plus, une proportion variable d'organismes sont sensibles à la céfoxitine, la doxycycline, la ciprofloxacine, les sulfamides et l'imipenem. En général, il faudrait utiliser deux agents actifs.

Il semble que *M. haemophilum* causerait des infections cutanées et articulaires chez des hôtes normaux et immunodéprimés. Les traitements à la clarithromycine, la rifampicine, la ciprofloxacine et l'amikacine ont été efficaces.

M. ulcerans, la troisième cause en importance de mycobactérioses, a reçu peu d'attention, mais est la cause de l'ulcère de buruli en Afrique occidentale et en Australie. Il est très rare en Amérique du Nord. Les lésions sont des ulcères indolores mais débilitants, et l'on croit que l'infection serait contractée par l'exposition de la peau non intacte à de l'eau contaminée. Un traitement précoce pourrait atténuer les séquelles à long terme, comme les contractures et la nécessité d'un débridement étendu et d'une chirurgie plastique[24]. L'organisme pourrait être sensible à l'éthambutol, la clarithromycine et l'acide *para*-aminosalicylique.

Infection disséminée

Chez les patients immunodéprimés, les infections dues aux MNT peuvent être disséminées[25]. Cette dissémination est particulièrement fréquente chez les personnes atteintes du sida. Les organismes du complexe *M. avium* sont à l'origine de la majorité des bactériémies à mycobactéries observées chez les patients atteints de sida dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $50 \times 10^6/L$[26-28]. En raison de l'incidence annuelle élevée de bactériémies dues au complexe *M. avium* (20 %), ces patients devraient recevoir une prophylaxie

antimycobactérienne quand leur nombre de CD4 est inférieur à 50/mm^3 [29]. Une dose quotidienne de 300 mg de rifabutine constitue une prophylaxie efficace; toutefois, en raison des interactions médicamenteuses entre la rifabutine et les inhibiteurs de protéase, il est préférable d'opter pour une prophylaxie à la clarithromycine (500 mg bid) ou l'azithromycine (1 200 mg par semaine)[30,31].

Chez les patients atteints de sida qui sont infectés par le complexe *M. avium*, deux médicaments sont recommandés : la clarithromycine et l'éthambutol. Les données ne sont pas claires en ce qui concerne l'utilité d'ajouter de la rifabutine. Chez les personnes qui n'ont jamais été traitées, on peut supposer que l'organisme sera sensible à la clarithromycine. Le rôle de l'éthambutol consiste à prévenir l'émergence d'une résistance. Il y aurait cependant lieu de demander une étude de sensibilité dans l'éventualité d'un échec thérapeutique ou d'une rechute. Diverses autres MNT peuvent causer des infections disséminées chez des patients immunodéprimés. Celles-ci englobent les complexes *M. fortuitum, M. kansasii, M. gordonae, M. simiae, M. haemophilum, M. szulgai, M. genovense* et *M. smegmatis*.

En conclusion, il importe de noter que le traitement des MNT, quel que soit le siège de l'infection, connaît une évolution rapide. Le communiqué le plus récent concernant le traitement des ces infections est celui du Joint Tuberculosis Committee de la British Thoracic Society[32]. Ce comité a passé en revue les données sur le traitement de ces infections et conclu que, dans l'ensemble, les données n'ont pas été obtenues dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, car très peu de ces études ont été rapportées. Dans la mesure du possible, le comité a coté les données selon les mêmes critères que ceux qui sont utilisés dans le présent document pour le traitement de la tuberculose.

POINTS CLÉS :

Principes de traitement des infections dues aux MNT

1. Il faut bien évaluer les patients pour déterminer l'importance d'un isolat de MNT. La présence de l'organisme dans un site stérile ou à plusieurs reprises à partir d'expectorations de voies aériennes ainsi que des signes cliniques ou radiographiques évocateurs confirment le diagnostic.
2. Le traitement des mycobactéries à croissance rapide devrait reposer sur les résultats des études de sensibilité. Les études de sensibilité aux autres médicaments ne sont pas standardisées.
3. Le traitement devrait habituellement associer au moins deux médicaments dont l'efficacité a été établie.
4. La recherche des contacts n'est pas nécessaire étant donné qu'il n'y a pas de transmission interpersonnelle dans le cas des organismes du groupe des MNT.
5. La durée du traitement n'a pas été déterminée, mais en général il devrait durer entre 6 et 12 mois après la négativation des cultures.

6. Dans le cas des infections des tissus mous, en raison de la présence des organismes à croissance rapide, il est recommandé de procéder au débridement et à l'administration d'antimicrobiens. Pour la sélection des antimicrobiens, il faudrait consulter le laboratoire concernant la fiabilité des études de sensibilité *in vitro*.
7. Le tableau 2 indique les agents qui sont habituellement utiles. La durée du traitement dépend de facteurs inhérents à l'hôte, mais elle doit généralement être d'au moins 3 mois et souvent de 6 à 12 mois.

Références

1. Timpe A, Runyon EH. *The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease: a preliminary report*. J Lab Clin Med 1954;44:202-9.
2. Falkingham JO. *Epidemiology of infection by non-tuberculous mycobacteria*. Clin Microbiol Rev 1996;9:177-215.
3. Debrunner M, Salfinger M, Brandu O, et coll. *Epidemiological and clinical significance of NTM in patients negative for HIV*. Clin Infect Dis 1991;146:285-9.
4. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. *The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey*. Am Rev Respir Dis 1987;135:1007-14.
5. Choudhri S, Manfreda J, Wolfe J, et coll. *Clinical significance of the isolation of nontuberculous mycobacteria in a Canadian tertiary care centre*. Clin Inf Dis 1995;21:128-33.
6. Wallace RJ Jr, Glassroth J, Griffith DE, et coll. *ATS statement: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-S25.
7. Kanik G, Chomyc S, Fanning A. *Non tuberculous isolates: distribution of species in Alberta*. Am Rev Respir Dis 1991;143 (Suppl) A284.
8. Horsburgh CR, Jr. *Epidemiology of **Mycobacterium avium** complex disease*. Am J Med 1997;102:11-5.
9. Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE. *Nosocomial outbreaks/pseudo-outbreaks caused by non tuberculous mycobacteria*. Annu Rev Microbiol 1998;52:453-90.
10. Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, et coll. *Clinical features of non-tuberculous mycobacterial disease: comparisons between smear-positive and smear-negative cases, and between **M. avium** and **M. intracellulare***. Int J Tuberc and Lung Dis 1998;2:597-602.
11. Corbett EL, Hay M, Churchyard GJ, et coll. ***Mycobacterium kansasii** and **M. scrofulaceum** isolates from HIV negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology*. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:501-7.
12. Maycher B, O'Connor R, Long R. *Computed tomographic abnormalities in **M. avium** complex lung disease include the mosaic pattern of reduced lung attenuation*. Can Assoc Radiol J 2000;51:93-102.

13. Davidson PT, Khanijo V, Goble M, et coll. *Treatment of disease due to **Mycobacterium intracellulare***. Rev Infect Dis 1981;3:1052-8.

14. Etzkorn ET, Aldarondo S, McAllister CK, et coll. *Medical therapy of **Mycobacterium avium-intracellulare** pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1986;134:442-5.

15. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et coll. *Effect of clarithromycin regimen for **Mycobacterium avium** complex pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:866-72.

16. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DG, et coll. *Clarithromycin regimens for pulmonary **Mycobacterium avium** complex; the first 50 patients*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1766-72.

17. Griffith DE, Wallace RJ Jr. *Treatment of pulmonary **Mycobacterium avium** complex lung disease in non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients in the era of the newer macrolides and rifabutin*. Am J Med 1997;120:22-7.

18. Research Committee, British Thoracic Society. ***Mycobacterium kansasii** pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol*. Thorax 1994;49:442-5.

19. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, et coll. *Extrapulmonary and disseminated infections due to **Mycobacterium malmoense**: case report and review*. Clin Infect Dis 1993;16:540-9.

20. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, et coll. *Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria*. Rev Infect Dis 1983;5:657-79.

21. Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, et coll. ***Mycobacterium abscessus** infection in cystic fibrosis: colonization or infection?* Am Rev Respir Crit Care Med 2000;161:6441-5.

22. Schaad UB, Votterer TP, McCracken GH Jr, et coll. *Management of atypical mycobacteria lymphadenitis in childhood: a review based on 380 patients*. J Pediatr 1979;95:356-60.

23. Gill JA, Fanning EA, Chomyc S. *Childhood lymphadenitis in a harsh northern climate due to atypical mycobacteria*. Scand J Infect Dis 1987;19:77-83.

24. Dubos KM, Quinn FD, Ashford DA, et coll. *Emergence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases*. Emerg Infect Dis 1999;5:367-78.

25. Benson CA, Ellner JJ. ***M. avium** complex infection and AIDS; advances in theory and practice*. Clin Infect Dis 1993;17:7-20.

26. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, et coll et Zidovudine Epidemiology Study Group. *Incidence and natural history of **Mycobacterium avium** complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine*. Am Rev Respir Dis 1991;146:285-9.

27. Ellner JJ, Godenberger MJ, Parenti DM. ***M. avium** infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution*. J Infect Dis 1991;163:1326-35.

28. Horsburgh CR Jr. ***Mycobacterium avium*** *complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med 1991;324:1332-8.

29. Gorden F, Masur H. *Prophylaxis of* ***M. avium*** *complex bacteremia in patients with AIDS*. Clin Infect Dis 1994;(18 supplement) S223-6.

30. *Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated* ***Mycobacterium avium*** *complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus*. MMWR 1993;42 (RR-9):14-20.

31. Benson CA. *Critical drug interactions with agents used for prophylaxis and treatment of* ***Mycobacterium avium*** *complex infections*. Am J Med 1997;102:32-6.

32. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999*. Thorax 2000;55:210-8.

Partie III

Santé publique et tuberculose

Chapitre III-A

Le rôle de la santé publique dans la lutte antituberculeuse

Dans les provinces et les territoires du Canada, les activités de la lutte antituberculeuse sont organisés selon deux modèles : un programme centralisé qui englobe les services cliniques et un programme qui comporte à la fois des éléments centralisés et décentralisés mais qui confie la prestation de services cliniques à des spécialistes et des médecins de première ligne de la communauté. Le premier modèle, qui est issu du système des sanatoriums, continue d'exister en Colombie-Britannique, dans les provinces de l'Ouest et les territoires, alors que le deuxième existe en Ontario, au Québec et dans les provinces de l'Atlantique. Le passage graduel des programmes centralisés aux programmes décentralisés en Ontario et dans les provinces de l'Est s'est produit sur plusieurs décennies à cause de la baisse des taux de tuberculose chez les personnes nées au Canada. Dans tous les modèles, le système de santé publique officiel comporte trois échelons : local ou régional, provincial ou territorial et fédéral. Certains sont d'avis que le premier de ces modèles permet d'assurer l'uniformité de la prise en charge des cas et des contacts ainsi que la meilleure issue possible, comme des taux élevés d'achèvement de la thérapie. Dans la description que nous ferons ici du rôle de la santé publique, nous n'aborderons pas la gestion des aspects cliniques de la lutte antituberculeuse dans les provinces de l'Ouest.

Le rôle de la santé publique dans la lutte antituberculeuse peut être divisé en aspects qui font partie de l'infrastructure (structure) et en aspects opérationnels (fonction).

Infrastructure de la santé publique pour la lutte antituberculeuse

Textes législatifs à l'appui de la surveillance et de la lutte antituberculeuse

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire en vertu d'un règlement ou d'une loi. La législation peut varier d'une province et d'un territoire à l'autre mais, en général, les laboratoires et les cliniciens qui posent le diagnostic doivent déclarer les cas de tuberculose évolutive au service local de santé publique. Les informations qui doivent être recueillies englobent les données démographiques, les facteurs de risque de tuberculose-infection et de tuberculose-maladie, la localisation et le stade de la maladie, la méthode de diagnostic, y compris les résultats des épreuves de laboratoire, le régime thérapeutique prescrit et l'issue du traitement. Les déclarations faites à l'échelle locale sont transmises à la base de données provinciale/territoriale, puis au système national de déclaration des cas. Le caractère confidentiel des données est assuré à toutes les étapes, conformément aux exigences des lois municipales, provinciales/territoriales et fédérales sur la protection des renseignements personnels.

Les lois sur la santé publique donnent aux services de santé publique les pouvoirs nécessaires pour faire en sorte que les cas suspects ou confirmés de tuberculose pulmonaire évolutive soient diagnostiqués et traités sans tarder. Bien que toutes les mesures raisonnables doivent être prises pour que le patient se conforme volontairement, la loi permet de diagnostiquer et de traiter une personne contre son gré lorsqu'elle refuse de se conformer volontairement, comme dans les cas de troubles mentaux graves et d'alcoolisme. Ces pouvoirs ne sont que rarement invoqués, mais la tuberculose représente la seule maladie transmissible pour laquelle ils continuent d'être utilisés. Les facteurs qui contribuent à cette situation englobent la transmission aérienne de la maladie, sa gravité potentielle, sa durée prolongée et la nécessité d'un traitement au long cours, et l'existence d'un traitement efficace.

Programme structuré de lutte antituberculeuse

Les programmes de lutte antituberculeuse ont besoin de personnel dédié et formé qui connaisse bien la tuberculose et travaille dans un cadre où les politiques et les procédures sont définies. Contrairement à la plupart des autres maladies transmissibles qui nécessitent l'intervention des services de santé publique, la tuberculose requiert une prise en charge de longue durée, ce qui exige des politiques et des procédures particulières. Celles-ci englobent des lignes directrices nationales (p. ex., *Les normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, des lignes directrices pour la surveillance médicale) et des procédures spécifiques aux niveaux provincial ou territorial et local ou régional. En outre, le personnel des services de santé publique doit développer des relations de travail efficaces avec les médecins de première ligne et les spécialistes locaux (p. ex., pneumologues,

infectiologues, pédiatries) de même qu'avec les agences de services sociaux pour garantir la déclaration rapide et complète, la gestion efficace des cas, l'élimination des obstacles psychosociaux à l'observance du traitement, dont la prestation de la thérapie sous observation directe (TOD), et des possibilités de formation médicale continue. Dans certaines provinces, ils sont intégrés aux programmes de lutte contre le VIH/sida en raison des préoccupations de plus en plus grandes au sujet de la co-infection VIH/tuberculose.

Capacités diagnostiques des laboratoires

Les laboratoires de santé publique jouent un rôle important dans le diagnostic primaire de la tuberculose ainsi que comme laboratoires de référence. Les études de sensibilité aux antibiotiques ne sont généralement offertes que par les laboratoires de santé publique, et il en va de même des services de référence, comme la caractérisation spécialisée des isolats réalisée dans le cadre des enquêtes sur les éclosions et la recherche de preuves pour déterminer la source d'une infection. De plus, un laboratoire central de santé publique peut aussi conserver des isolats pour maintenir une base de données complète pour l'ensemble de la région géographique en vue de leur faire subir des tests subséquents à mesure qu'évoluent les nouvelles technologies, et cette centralisation permet de plus la surveillance des tendances épidémiologiques à long terme.

Médicaments et produits biologiques

La fourniture de médicaments payés par l'État aux patients pour le traitement de la tuberculose-maladie et de la tuberculose-infection est une fonction importante des services de santé publique. La tuberculose frappe toutes les couches de la société, mais elle est plus répandue dans les groupes qui sont le moins en mesure de payer les traitements. La fourniture de médicaments gratuitement aux patients améliore la fidélité au traitement de la tuberculose évolutive et de l'infection tuberculeuse et permet aux services de santé publique de surveiller le régime thérapeutique à la lumière des normes acceptées. La tuberculine utilisée pour le test cutané à la tuberculine (TCT) est fournie par les programmes de santé publique tout comme les lignes directrices actuelles pour la réalisation des TCT et l'interprétation des résultats. Le vaccin BCG est fourni par les programmes de santé publique pour être utilisé dans certaines populations à haut risque, comme celles qui vivent dans des régions géographiques affichant continuellement des taux élevés de tuberculose.

Soins en milieu hospitalier

Dans un certain nombre de provinces et de territoires, les cas de tuberculose évolutive sont hospitalisés, notamment pour la mise en route du traitement chez les personnes gravement atteintes, pour limiter la propagation de l'infection ou pour le traitement des complications de la maladie ou de la thérapie. La santé publique doit de plus évaluer le degré d'accessibilité des services

hospitaliers et réclamer un nombre de lits suffisant et des normes de lutte antituberculeuse.

Activités opérationnelles de la santé publique pour la lutte antituberculeuse

Fixer des buts et des objectifs intermédiaires

Les responsables de la santé publique fixent des buts ainsi que des objectifs intermédiaires et immédiats pour la réalisation des programmes et des processus. Puis, ils les revoient régulièrement pour déterminer dans quelle mesure ces objectifs sont atteints et jusqu'à quel point ils doivent faire l'objet d'un examen plus poussé et être améliorés. Ce processus permet d'orienter les activités du programme et fournit un cadre pour la planification et l'évaluation des programmes. Réclamer des fonds pour la poursuite et l'amélioration des programmes de lutte antituberculeuse ainsi que des moyens pour pouvoir atteindre les buts et les objectifs intermédiaires des programmes fait partie intégrante des activités des services de santé publique.

Planification, mise en oeuvre et évaluation du programme

La planification du programme est fondée sur les besoins de la population, et elle est donc largement influencée par l'épidémiologie locale de la tuberculose, y compris son incidence dans des populations à haut risque distinctes. Parmi les nouvelles initiatives figurent des moyens de travailler avec des partenaires locaux pour joindre des populations à haut risque nouvellement identifiées afin de les éduquer au sujet de la tuberculose et de promouvoir la détection précoce de la maladie évolutive ou la mise en oeuvre et l'évaluation des programmes de TOD.

L'évaluation est généralement conçue pour mesurer l'efficacité et l'efficience des programmes et elle revêt une importance particulière dans le cas de nouvelles initiatives car elle permet de déterminer s'il faut poursuivre le financement. Les programmes devraient être évalués régulièrement et il faudrait examiner les ressources matérielles et humaines qui y sont consacrées de même que les processus et les résultats à la lumière des buts et objectifs des programmes. Le rendement peut être évalué à la lumière des objectifs immédiats, comme les taux d'achèvement du traitement ou le délai pour l'obtention des résultats de laboratoire, ou comparé à d'autres programmes « idéaux », selon le cas. Les résultats de l'évaluation devraient être communiqués au moins aux organismes de financement ainsi qu'à d'autres gestionnaires de programmes de lutte antituberculeuse.

Analyse régulière des données de surveillance et diffusion des résultats

Les services de santé publique, que ce soit à l'échelle locale/régionale, provinciale/territoriale ou fédérale, reçoivent et analysent des données sur des cas signalés de tuberculose évolutive. Au cours de la dernière décennie, la création de systèmes de déclaration électronique des cas a amélioré l'accessibilité des données pour étude et analyse. Chaque année, les analyses des données sur les nouveaux cas survenus au cours de l'année précédente et les tendances à long terme sont publiées et présentées au public, aux professionnels de la santé et à d'autres intéressés (p. ex., Citoyenneté et Immigration Canada, Organisation mondiale de la Santé). Ce processus permet à la communauté d'examiner de plus près la situation de la tuberculose et les programmes de lutte antituberculeuse en plus de permettre de comparer le profil de la maladie dans les différentes provinces. Cette dernière fonction revêt encore plus d'importance à mesure que reculent les taux de tuberculose, car la tuberculose est de plus en plus une maladie de populations à haut risque, comme les Autochtones et les immigrants originaires de pays où la maladie est fortement endémique. Le personnel des services de santé publique s'acquitte d'autres tâches de surveillance, comme le dépistage dans les populations à haut risque afin d'établir la prévalence de la tuberculose-infection et l'évaluation de la couverture vaccinale par le BCG chez les nourrissons pour qui ce vaccin est recommandé.

Recherche des cas, prise en charge des cas, recherche des contacts et enquêtes sur les éclosions

S'il est vrai que la majorité des personnes atteintes de tuberculose sont diagnostiquées quand elles consultent pour des symptômes, la recherche active des cas est entreprise dans des circonstances particulières et à l'extérieur des établissements de soins par le personnel de la santé publique. Des situations typiques seraient, par exemple, la détermination de la source de l'infection dans un cas de tuberculose infantile et la recherche de cas dans des populations bien définies qui connaissent des taux très élevés de tuberculose, comme une communauté autochtone particulière ou un refuge pour les sans-abri.

La tuberculose nécessite un traitement prolongé, et le médecin et le personnel de la santé publique partagent la responsabilité de la prise en charge des cas, qui est l'objectif prioritaire des programmes de lutte antituberculeuse. Les services de la santé publique éduquent le patient et les membres de sa famille ou de son entourage et évaluent le risque de non-observance au régime thérapeutique prescrit. Ils surveillent l'apparition d'effets secondaires et peuvent superviser la thérapie. Dans certaines provinces, la TOD est offerte systématiquement alors que dans d'autres, on y a recours pour certaines phases du traitement ou seulement pour certaines personnes. Les services de santé publique doivent également veiller à ce que tous les contacts du cas, que ce soit dans la communauté ou son milieu de travail, soient identifiés et subissent un test de dépistage conformément

aux lignes directrices en vigueur. Ils participent à l'interprétation des résultats des tests cutanés et recommandent le traitement de la tuberculose-infection en plus de fournir de l'information au sujet de l'importance du traitement.

Leur rôle consiste également à faire enquête sur les éclosions, qui sont définies comme la survenue d'un événement (maladie évolutive ou infection) à une fréquence supérieure à celle qui est prévue. Les enquêtes sur les éclosions nécessitent l'application de méthodes épidémiologiques, y compris l'élaboration d'une définition de cas, la recherche de cas, la collecte de données, l'identification d'éléments communs, la formulation d'une hypothèse et la vérification de celle-ci. Dans certains cas, il peut être nécessaire de réaliser une enquête épidémiologique détaillée, comme une étude cas-témoins, pour déterminer les facteurs de risque de maladie et recommander des mesures de contrôle appropriées.

Surveillance médicale de la tuberculose-pulmonaire non évolutive

Cette activité fait référence au suivi médical des nouveaux immigrants et réfugiés qui sont considérés comme à risque de tuberculose évolutive dans l'avenir, habituellement sur la foi d'une radiographie pulmonaire révélant une infection tuberculeuse antérieure. Elle mérite une mention spéciale parce que, jusqu'ici, elle est exclusive à la lutte antituberculeuse et qu'elle ne pourrait pas avoir lieu en l'absence d'un système de santé publique. Chaque année, les autorités de l'immigration du point d'entrée transmettent plusieurs milliers de signalements de personnes qui devraient faire l'objet d'une telle surveillance aux services de santé publique des provinces ou des territoires, qui en retour en informent les services de santé publique locaux. Ceux-ci atteignent les personnes en question et veillent à ce qu'elles subissent une évaluation médicale pour exclure une tuberculose évolutive et se voient offrir un traitement si elles ont une tuberculose-infection.

Malgré les progrès réalisés au cours des 50 dernières années, la lutte antituberculeuse est toujours un domaine de la santé publique qui comporte d'énormes difficultés. Pour produire les résultats escomptés, les programmes nécessitent un partenariat efficace entre les services cliniques, les agences communautaires ainsi qu'une foule de disciplines. Fournir un appui à une personne atteinte de tuberculose évolutive pendant un traitement prolongé nécessite une expertise en éducation et des techniques de soutien novatrices pour faire en sorte que les besoins fondamentaux du patient soient satisfaits et pour créer un environnement propre à l'aider à poursuivre le traitement jusqu'à la fin. Négliger d'adapter une telle approche holistique peut avoir des conséquences désastreuses comme en témoigne la résurgence de la tuberculose dans de nombreux centres urbains nord-américains, et ces conséquences continuent d'être observées dans certaines régions géographiques particulières du Canada. Si l'on veut parvenir à éliminer la tuberculose au cours du présent siècle, il faudra continuer de mettre l'accent sur le logement, le revenu et le soutien social en tant que facteurs qui peuvent contribuer à prévenir la transmission de l'infection et à permettre au patient de poursuivre le traitement jusqu'à son terme.

Chapitre III-B

Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans la lutte antituberculeuse

L'objectif prioritaire d'un programme de lutte antituberculeuse est la reconnaissance et le traitement précoces de tous les cas contagieux. Cette mesure diminue la charge bacillaire et réduit le risque de transmission de l'infection. L'autre objectif consiste à évaluer des cas de tuberculose évolutive et à assurer le suivi des contacts étroits afin d'identifier les cas secondaires et de fournir un traitement aux personnes atteintes de tuberculose-infection[1-3].

On dispose de preuves suffisantes selon lesquelles les contacts étroits d'un cas de tuberculose contagieuse courent un risque accru de développer une tuberculose évolutive. Lors de l'enquête sur les contacts, il s'avérera que jusqu'à 3 % des contacts étroits seront atteints de tuberculose évolutive. De plus, entre 5 % et 12 % des contacts qui auront contracté l'infection développeront la tuberculose évolutive au cours des 2 années suivant l'exposition[4-6].

Définitions

Cas index : Le premier cas de tuberculose évolutive qui est identifié.

Cas source : Un cas de tuberculose évolutive qui a probablement transmis la maladie à d'autres. Le cas source peut parfois être le même que le cas index.

Contact : Les contacts sont toutes les personnes qui pourraient avoir été infectées par un cas de tuberculose évolutive. Ils peuvent être classés en trois catégories, à savoir : « contact étroit », « contact social » ou « contact occasionnel ».

Les *contacts étroits familiaux* sont ceux qui vivent sous le même toit que le cas contagieux. Par définition, ces contacts partagent le même espace d'air de façon quotidienne avec le cas source. Les *contacts étroits non familiaux* sont ceux

qui ont un contact régulier prolongé avec le cas source et partagent le même espace d'air quotidiennement, mais ne vivent pas sous le même toit. Ceux-ci englobent les partenaires sexuels réguliers et les amis proches.

Les *contacts sociaux* regroupent les autres personnes qui passent régulièrement mais moins souvent du temps avec le cas contagieux. Ceux-ci peuvent englober les camarades de classe, les collègues de travail ou les membres d'un club ou d'une équipe.

Les *contacts occasionnels* sont les personnes qui ont des contacts peu fréquents avec le cas contagieux. Ceux-ci peuvent englober, par exemple, des gens qui fréquentent la même école ou le même lieu de travail, mais qui ne sont pas en contact régulièrement avec le cas.

Principes de la transmission de la tuberculose

L'ampleur des contacts nécessaires pour que soit transmise l'infection tuberculeuse est variable et dépend de la contagiosité du cas source et de l'environnement dans lequel s'est déroulé le contact. En général, la tuberculose pulmonaire ou des voies respiratoires supérieures (laryngée) est considérée comme transmissible par voie respiratoire[7].

Un facteur important qui permet de déterminer la contagiosité est la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen microscopique des expectorations. Il a été établi que la contagiosité est bien plus grande dans les cas où le frottis est positif que dans ceux où il est négatif[8]. Parmi les autres facteurs qui sont associés à une contagiosité accrue, on peut mentionner le jeune âge, la présence d'une toux, des anomalies radiologiques importantes et une atteinte pulmonaire ou laryngée. Il est important de considérer tous ces facteurs ensemble lorsqu'on évalue la contagiosité d'un cas[1].

L'environnement dans lequel a lieu le contact est également un facteur important de la contagiosité. On croit que la transmission survient rarement à l'extérieur; cependant, des environnements intérieurs mal ventilés, sombres et humides favorisent la survie et le maintien d'une plus grande concentration de mycobactéries[9,10]. (Voir le chapitre II-B, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose).

Objectifs de la recherche des contacts

La recherche des contacts vise trois objectifs principaux :

- identifier et traiter les cas secondaires
- identifier les contacts qui ont contracté l'infection afin de leur offrir un traitement

- si le cas index est un enfant ou dans un cas de primo-infection, ou si le cas index est non respiratoire, identifier le cas source qui a infecté le cas index.

Principes de la recherche des contacts

Déclarer sans délai les cas de tuberculose-maladie

La tuberculose-maladie est à déclaration obligatoire dans l'ensemble des provinces et des territoires du Canada. La déclaration rapide des cas aux autorités sanitaires permet au médecin traitant et au personnel du programme de lutte antituberculeuse de procéder à la recherche des contacts de façon organisée et concertée.

Entreprendre la recherche des contacts le plus rapidement possible

L'intervalle entre l'infection et l'apparition de la maladie, si la maladie se développe, peut varier de quelques semaines à quelques mois. Lorsque la maladie survient, c'est habituellement dans les 2 ans qui suivent l'infection. Une évaluation rapide des contacts étroits permet d'identifier sans délai ceux qui présentent une tuberculose-maladie et, lorsque celle-ci a été exclue, de mettre en route le traitement de l'infection latente chez les contacts nouvellement infectés avant que la maladie se développe. Tous les contacts étroits devraient avoir été identifiés dans la semaine qui suit la déclaration du cas source, et l'évaluation initiale de tous les contacts étroits du cas source devrait être terminée au plus tard 1 mois après la déclaration.

Dès qu'un cas présomptif de tuberculose a été déclaré, les services de santé publique doivent veiller à ce que toutes les enquêtes nécessaires aient été entreprises pour confirmer le cas et déterminer le degré de contagiosité. Si la tuberculose est fortement suspectée, on peut entreprendre la recherche des contacts étroits pendant qu'on attend la confirmation du diagnostic. La recherche des contacts occasionnels devrait attendre la confirmation du diagnostic par culture et amplification génique.

Procéder à la recherche des contacts de façon organisée et systématique

Contagiosité du cas source : L'ampleur de la recherche des contacts est largement déterminée par le degré de contagiosité du cas source. Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif sont généralement considérés comme de six à 10 fois plus contagieux que les cas à frottis négatif alors que les cas de tuberculose laryngée sont considérés de quatre à cinq fois plus contagieux que les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif[1,7].

Les jeunes enfants sont généralement considérés comme moins contagieux que les adolescents et les adultes, et l'enquête réalisée auprès des contacts familiaux d'un cas index qui est un enfant a surtout pour objet de trouver le cas source. Cependant, si l'enfant présente des signes de contagiosité (toux, caverne, frottis positif), il faut entreprendre une recherche des contacts semblable à celle qui est effectuée dans le cas des adultes qui ont obtenu un frottis positif.

Les cas de tuberculose extrapulmonaire sont, à de rares exceptions près, considérés comme non contagieux. La recherche des contacts de ces cas vise à trouver un cas source parmi les contacts étroits. Elle revêt une importance particulière si le cas semble résulter d'une transmission récente; par exemple, un cas de tuberculose méningée chez un enfant.

Période de contagiosité probable : On considère généralement que les cas de tuberculose pulmonaire deviennent contagieux quand débute la toux. S'il n'y a pas de toux, ou si la durée de celle-ci est difficile à déterminer, on peut se fonder sur le moment d'apparition d'autres symptômes pour estimer la début de la contagiosité.

Pour les cas qui sont d'emblée à frottis positif, la fin de la période de contagiosité est déterminée par la négativation des frottis (trois frottis négatifs consécutifs pendant 3 jours consécutifs) pendant que les cas reçoivent une chimiothérapie appropriée. Pendant la chimiothérapie, jusqu'à 20 % des patients qui avaient un frottis positif au départ deviendront négatifs à la culture même si leur frottis demeure positif, et l'on considérera alors que les organismes visibles au frottis sont non viables et donc non transmissibles. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen autre que la culture pour déterminer la viabilité des mycobactéries, et l'on considère toujours que l'obtention de trois frottis négatifs consécutifs constitue le meilleur moyen de déterminer que des patients qui avaient initialement un frottis négatif ne sont plus contagieux. Habituellement, on considère que les cas qui ont un frottis négatif ne sont plus contagieux après une chimiothérapie appropriée de 2 semaines. Si l'on soupçonne ou s'il est établi que le cas source est résistant à au moins un des médicaments utilisés pour la chimiothérapie, il faut réévaluer la période de contagiosité.

Degré d'exposition au cas source : Si le cas source a un frottis positif, l'ampleur et l'ordre de la recherche des contacts dépendent du degré d'exposition au cas. La recherche des contacts doit débuter rapidement avec les contacts étroits familiaux et non familiaux, en particulier les enfants, et est élargie si la transmission à ce cercle de contacts est établie. Ce « premier cercle » de contacts inclurait idéalement au moins huit à 10 personnes qui ne devraient pas normalement avoir un résultat positif au test à la tuberculine. On considère qu'il y a eu transmission si un cas secondaire est trouvé ou si le taux de réactivité à la tuberculine dans ce cercle est supérieur à ce qui est prévu. Il faudrait alors élargir la recherche aux personnes qui ont des contacts réguliers mais moins fréquents (le « deuxième cercle »). Ce cercle englobe généralement

les camarades de classe ou les collègues de travail ou des gens côtoyés régulièrement par le cas dans le cadre d'activités de loisirs. Les résultats de l'enquête auprès de ce groupe de contacts sont alors utilisés pour déterminer s'il y a lieu de pousser l'enquête encore plus loin.

Dans certains cas de tuberculose extrêmement contagieuse, par exemple, la tuberculose laryngée, la recherche des contacts devrait d'emblée englober le deuxième cercle de contacts réguliers.

Parce que les patients qui ont un frottis négatif sont habituellement moins contagieux que ceux dont le frottis est positif, la recherche des contacts peut généralement se limiter au premier cercle de contacts étroits. Cependant, les responsables de la santé publique doivent évaluer chaque situation individuellement en collaboration avec le médecin traitant.

Les autorités sanitaires doivent également envisager la possibilité de trouver des personnes infectées parmi les contacts plus occasionnels lorsqu'elles doivent décider s'il faut poursuivre l'enquête. Les contacts moins exposés ont un taux de positivité à la tuberculine qui est habituellement entre quatre et six fois inférieur à celui observé parmi les contacts familiaux[4,8,11-13].

Lorsque l'enquête porte sur une école ou un lieu de travail, il faut prendre en considération d'autres facteurs au moment de décider de l'ampleur de l'enquête et du nombre de personnes à tester. Ces facteurs englobent :

- la possibilité de préciser le degré d'exposition
- l'existence de regroupements de personnes à l'intérieur du milieu
- la capacité de retracer ultérieurement un autre groupe si nécessaire[14].

Dans certaines situations, il est plus pratique et facile de faire subir un test à la tuberculine à toute une classe ou à l'ensemble des travailleurs que de tenter de trouver les personnes particulières qui ont été le plus exposées. Il pourrait également être difficile de retourner dans le même milieu pour élargir l'enquête à une date ultérieure[14].

Recours à une preuve de la transmission pour déterminer la nécessité d'élargir l'enquête : Comme nous l'avons souligné plus haut, on considère que la transmission a eu lieu quand un cas secondaire est identifié ou quand le taux de réactivité à la tuberculine est plus élevé que prévu.

Il est possible d'estimer le risque de transmission aux contacts d'après la prévalence de l'infection tuberculeuse dans diverses populations canadiennes. Bien que la prévalence ne soit pas bien définie, nous avons présenté au tableau 1 des grands paramètres qui devraient aider à mieux interpréter les résultats des enquêtes auprès des contacts.

Dans certains cas, les résultats de l'enquête peuvent être difficiles à interpréter, par exemple, si nombre des contacts pourraient avoir été infectés antérieurement. Dans de telles situations, les résultats des tests tuberculiniques des contacts qui n'ont probablement pas été infectés antérieurement sont très utiles pour

Tableau 1
Prévalence prévue de la positivité au TCT dans diverses populations canadiennes

Population	Prévalence prévue de la positivité au TCT
Enfants non autochtones nés au Canada	moins de 5 %
Adultes non autochtones nés au Canada	10 %
Autochtones canadiens, âgés de 20 à 40 ans	20 %-30 %
Adultes nés à l'étranger qui ont vécu pendant 20 ans ou plus dans des pays où la tuberculose est endémique	50 %

l'évaluation de la transmission. Par exemple, dans les familles d'immigrants originaires de pays où la tuberculose est endémique, les résultats du test des enfants nés au Canada de parents immigrants seront plus utiles que ceux des parents qui ont passé de nombreuses années dans la région endémique.

Approche normalisée de l'évaluation des contacts pour déterminer la présence de la tuberculose-maladie et des signes d'une infection récente : Il faudrait interviewer systématiquement tous les contacts étroits concernant le type et l'intensité du contact, la présence de symptômes et les antécédents de traitement pour la tuberculose ou les tests cutanés à la tuberculine (TCT) antérieurs. S'il y a lieu, il faut procéder à une évaluation plus poussée pour exclure la tuberculose-évolutive. Une fois que celle-ci a été exclue, tous les contacts exposés devraient subir un TCT à moins qu'il n'y ait des antécédents de traitement pour la tuberculose ou un TCT antérieur positif documenté. Il faudrait faire subir et interpréter le TCT, sans tenir compte d'une vaccination antérieure par le BCG.

Le virage de la réaction tuberculinique de négatif à positif peut ne se produire que 8 à 12 semaines après l'infection. Par conséquent, si le TCT initial est pratiqué dans les 8 semaines qui suivent la dernière exposition au cas contagieux et est négatif, il faudrait faire subir à la personne un deuxième test entre 8 et 12 semaines après le dernier contact.

L'enquête auprès des contacts occasionnels (ceux qui se trouvent dans le deuxième cercle ou au-delà) ne devrait pas normalement être entreprise avant que le diagnostic soit confirmé chez le cas source. Le fait d'attendre au moins 8 semaines après le dernier contact avec le cas contagieux permet de s'assurer que la période nécessaire au virage du TCT s'est écoulée et de parer à la nécessité de faire subir un nouveau test.

Il n'y a pas lieu de faire un TCT en deux étapes dans le cadre de la recherche des contacts. Le virage du TCT peut se produire dès 2 semaines après

l'exposition[15,16] et il sera habituellement impossible de distinguer un vrai virage d'un effet de rappel dans le cadre d'une enquête auprès des contacts. Aussi, faut-il considérer tout changement de la réactivité au test comme un vrai virage.

Lignes directrices pour l'interprétation du TCT dans le cadre de l'investigation auprès des contacts, selon les résultats des TCT antérieurs.

Aucun TCT antérieur, TCT antérieur inconnu ou TCT antérieur de moins de 5 mm

Dans ce cas, un résultat de TCT de 5 mm ou plus au premier test ou au test effectué 8 semaines après la dernière exposition est considéré comme positif.

Résultat documenté à un TCT antérieur entre 5 et 9 mm, aucun traitement antérieur de la tuberculose ou d'une tuberculose-infection latente

Dans ce cas, il faut répéter le TCT. Une augmentation d'au moins 6 mm de la taille de la réaction est considérée comme un résultat positif, au TCT initial ou au deuxième test effectué 8 semaines après le dernier contact.

Résultat documenté à un TCT antérieur de 10 mm ou plus ou traitement antérieur de la tuberculose ou d'une tuberculose-infection latente

Une fois qu'une personne a un résultat positif documenté au TCT, a reçu une chimiothérapie convenable pour une tuberculose évolutive ou a été traitée pour une tuberculose-infection latente, il n'est jamais nécessaire de répéter le TCT. Il faut évaluer le contact pour déterminer la présence de signes et de symptômes de la tuberculose et demander des investigations additionnelles s'il y a lieu. Ce sont le tableau clinique et les résultats des investigations qui devraient guider les décisions thérapeutiques. Les contacts qui présentent un déficit immunitaire sévère et chez qui l'on a exclu la tuberculose évolutive peuvent être des candidats à une chimioprophylaxie, en dépit du fait qu'ils aient déjà été traités pour une tuberculose évolutive ou une tuberculose-infection latente et indépendamment du résultat de leur TCT.

Assurance que le traitement de la tuberculose-infection latente est mis en route sans tarder chez les personnes les plus réceptives : Les enfants (en particulier ceux qui sont âgés de moins de 6 ans) et les contacts immunodéprimés qui ont une réaction initiale négative devrait subir une évaluation approfondie comprenant un interrogatoire sur les symptômes, une radiographie pulmonaire et, au besoin, des cultures des expectorations ou du liquide d'aspiration gastrique afin d'exclure une tuberculose évolutive. Il y aurait lieu de mettre en route une thérapie pour la tuberculose-infection latente même avant d'avoir obtenu les résultats du TCT réalisé entre 8 et 12 semaines après le dernier contact. Chez les enfants, on peut mettre fin au traitement si le résultat du deuxième TCT est toujours négatif. Cependant, les contacts qui sont infectés par le VIH devraient recevoir le traitement complet pour la tuberculose-infection latente, indépendamment des résultats du TCT, une fois que la maladie évolutive a été exclue.

Assurance que l'investigation auprès des contacts est coordonnée et menée par des personnes d'expérience : La recherche des contacts peut exiger beaucoup de temps, d'expertise et de coordination, et il est habituellement préférable qu'elle soit effectuée par les autorités en matière de santé publique en collaboration avec le médecin traitant et les autres membres du personnel soignant.

Le TCT doit être effectué par des personnes qui ont de l'expérience dans l'administration du test et l'interprétation des résultats. Il faut lire les résultats de la façon prescrite entre 48 heures et 72 heures après avoir fait subir le test.

La recherche des contacts effectuée à l'école ou sur les lieux de travail est souvent une source importante d'anxiété et de peur. C'est pourquoi, dès le départ, il faut prendre des mesures pour atténuer ce genre de réaction. On doit fournir de l'information claire et faire des plans pour faire subir les tests rapidement et de façon organisée. Les messages véhiculés par toutes les personnes qui participent à l'enquête doivent être clairs et cohérents.

Évaluation de la recherche des contacts : Les résultats de l'enquête dans chaque cercle de contacts doivent être évalués afin de déterminer le risque de transmission, les taux d'attaque, etc. Il importe également de connaître le nombre de contacts, en particulier de contacts étroits, qui ont subi une évaluation convenable, de même que le nombre de personnes qui ont accepté et complété un traitement prophylactique. L'évaluation du résultat de la recherche des contacts est essentielle à l'évaluation des programmes pour déterminer la pertinence des décisions qui sont prises concernant la recherche des contacts et la planification future.

POINTS CLÉS :

Étapes de la recherche et du suivi des contacts

1. Signaler tous les cas nouveaux ou présumés de tuberculose contagieuse dans les 48 heures aux autorités compétentes en matière de santé publique.
2. En collaboration avec le personnel de la santé publique chargé de la lutte antituberculeuse, identifier tous les contacts familiaux et autres contacts étroits.
3. Interroger les contacts étroits concernant la nature et la durée du contact, la présence de symptômes, les antécédents de tuberculose, d'exposition à la tuberculose, et de TCT.
4. Les contacts qui n'ont pas d'antécédents de tuberculose ou de résultat positif documenté au test à la tuberculine (inférieur à 10 mm) devraient subir un TCT.
5. Un résultat positif est un TCT initial de 5 mm ou plus ou une augmentation de 6mm par rapport à un TCT antérieur. Une vaccination BCG antérieure ne modifie en rien l'interprétation des résultats du TCT. Tous ceux qui ont une réaction positive de même que tous les enfants de < 6 ans ou ceux qui sont immunodéprimés (indépendamment des résultats du TCT initial) devraient subir une évaluation médicale, y compris une radiographie pulmonaire.
6. Demander des cultures d'expectorations ou d'autres sécrétions pour déterminer la présence de *M. tuberculosis* dans tous les cas où l'on relève des symptômes ou des anomalies radiologiques évocatrices de la tuberculose-maladie.

7. Recommander le traitement de la tuberculose-infection latente pour tous les contacts étroits suivants :
   - Les sujets qui ont un TCT positif, une radiographie pulmonaire normale et aucun symptôme de tuberculose-maladie.
   - Les sujets qui ont un TCT négatif, sont âgés de < 6 ans ou présentent un déficit immunitaire sévère, même si le TCT est négatif. Pour les enfants, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce que le deuxième TCT à 8 semaines soit négatif. Les personnes infectées par le VIH devraient recevoir le traitement complet pour la tuberculose-infection latente indépendamment du résultat du TCT.
8. Il faut répéter le TCT au moins 8 semaines après la dernière exposition pour tous les contacts étroits qui ont obtenu un résultat initial négatif.
9. Lorsqu'il faut faire enquête auprès d'un nombre important de contacts dans un milieu particulier, par exemple une école ou un lieu de travail, « il est souvent plus efficace et plus rentable de faire le dépistage sur place : le taux de réponse au dépistage et au suivi médical est meilleur et il est beaucoup plus facile de recueillir l'information sur les résultats des TCT et sur le suivi. » Cependant, « ce type de dépistage nécessite une organisation efficace. Certains principes en faciliteront la réalisation :
   - Nommer, dès le début du processus, une personne qui sera responsable de l'organisation du dépistage.
   - Assurer la disponibilité des personnes-ressources tout au long du processus; ajuster le dépistage aux particularités du milieu.
   - Demander la collaboration du personnel du milieu (p. ex., les services de santé); prévoir une séance d'information sur la tuberculose avant la réalisation de l'activité de dépistage.
   - Prendre entente avec les ressources médicales aptes à assurer le suivi de toutes les personnes qui en auront besoin. Ces ressources doivent transmettre l'information sur le suivi des contacts au service de santé publique[14]. »
10. Évaluer les résultats de la recherche des contacts.

Intervention lors d'une éclosion de tuberculose

Définition

Une éclosion de toute maladie est définie comme la survenue d'un nombre de cas de la maladie qui est supérieur aux prévisions pour une période donnée. Dans le cas de la tuberculose, une micro-épidémie a été définie comme la survenue de six cas ou plus de tuberculose primaire dans deux familles ou plus, ou 20 virages ou plus du test à la tuberculine.

Objectifs

Les objectifs de l'enquête sur une éclosion de tuberculose et de l'intervention consistent à :

- identifier rapidement le ou les cas-source afin que le risque de transmission continue de l'infection soit rapidement réduit par l'isolement et la mise en route d'un traitement approprié
- identifier les nouveaux cas de tuberculose évolutive et mettre en route un traitement
- identifier les cas de tuberculose-infection de manière qu'on puisse entreprendre un traitement prophylactique avant que la maladie évolutive se développe.

Étapes de l'intervention lors d'une éclosion de tuberculose

Veiller à ce qu'il y ait suffisamment de personnel et de ressources : Il est essentiel de disposer dès le départ du personnel et des ressources nécessaires pour faire enquête et intervenir de façon convenable :

- du personnel de l'unité centrale pour enregistrer les cas, définir la contagiosité et assurer la consultation et la communication avec le personnel sur le terrain;
- du personnel sur le terrain pour faire enquête auprès des contacts et assurer le suivi;
- des médecins-conseils qui possèdent l'expertise nécessaire pour déceler la présence de tuberculose sur les radiographies pulmonaires;
- des techniciens et de l'équipement pour réaliser rapidement et localement des radiographies pulmonaires de qualité;
- des médecins-conseils qui sont en mesure d'évaluer, d'hospitaliser le cas échéant, et de prendre en charge les cas présumés et les contacts sans délai;
- des centres hospitaliers qui disposent des installations nécessaires pour isoler les cas, effectuer les examens diagnostiques et traiter les patients dans les plus brefs délais;
- des liens avec d'autres laboratoires et hôpitaux pour garantir l'accès à des épreuves diagnostiques et de laboratoire additionnelles, au besoin;
- des services adéquats de transport d'échantillons, de radiographies et, au besoin, de patients;
- du personnel d'intervention sur le terrain qui sera en mesure de garantir la supervision complète du traitement de tous les cas actifs (il peut être nécessaire de prévoir du personnel pendant au moins une année additionnelle après une éclosion);
- des agents de communications qui entretiendront des relations avec les médias et diffuseront régulièrement des bulletins d'information à la communauté pour la tenir au courant de l'avancement de l'enquête;
- du personnel et des ressources pour effectuer l'évaluation.

Veiller à ce que les rôles et responsabilités de tous les membres de l'équipe soient clairs : Il est également indispensable que, dès le départ, les rôles de tous ceux qui participent à l'enquête et à la prise en charge de

l'éclosion soient définis clairement. Il doit y avoir une collaboration entre tous les niveaux des soins de santé.

Il doit y avoir une entente claire en ce qui concerne les procédures à suivre au cours de l'enquête et de la prise en charge des cas présumés et des contacts. Il doit aussi y avoir une communication et une rétroaction régulières entre tous les échelons et toutes les agences qui participent à l'enquête.

Veiller à ce que tout le personnel ait reçu une formation adéquate : Tout le personnel qui participe à l'enquête sur l'éclosion doit recevoir une formation concernant la tuberculose et la prise en charge des éclosions de tuberculose.

Préparer une description initiale de l'enquête : Il faudrait estimer et définir l'ampleur de l'enquête pour les fins de l'enquête initiale.

Identifier les cas sources : Si ces cas ne sont pas évidents, il faut identifier le ou les cas source(s) par une investigation rigoureuse de tous les cas symptomatiques dans la communauté.

Isoler et traiter promptement les cas de tuberculose évolutive : Tous les cas contagieux soupçonnés doivent être isolés promptement et faire l'objet d'investigations plus poussées pour confirmer le diagnostic et le degré de contagiosité. La thérapie doit être mise en route immédiatement. Il faut également mettre en route rapidement le traitement des cas non contagieux.

Il faut avoir accès sans délai à des techniques de diagnostic rapide, y compris les frottis des expectorations et les techniques de culture rapide. Chez les personnes symptomatiques, on peut obtenir des sécrétions respiratoires spontanées ou provoquées par des techniques d'induction des expectorations. Chez les enfants et les personnes âgées qui sont incapables de produire des expectorations, on peut procéder par lavage gastrique. Il faut hospitaliser les personnes dont l'état est critique, celles dont le diagnostic est incertain et qui doivent faire l'objet d'investigations plus poussées et celles qui ont un frottis positif et ne peuvent être isolées adéquatement à l'extérieur du cadre hospitalier.

Tous les patients qui ont un frottis positif doivent être isolés jusqu'à ce qu'on puisse obtenir trois frottis négatifs consécutifs.

Entreprendre rapidement la recherche des contacts : Il est nécessaire d'avoir de l'information détaillée sur les activités des cas sources à la maison, au travail et pendant les loisirs, de même que sur la durée des symptômes, en particulier la durée et le caractère productif de la toux.

Il faut identifier rapidement les contacts étroits et faire enquête sur ces cas pour déterminer la présence de symptômes et leur faire subir un test à la tuberculine.

Il faut faire subir des radiographies pulmonaires à toutes les personnes chez qui l'on note un virage de la réaction à la tuberculine, à celles qui ont eu un test positif dans le passé (qu'il y ait ou non des symptômes), à tous les enfants âgés de moins de 6 ans, à toutes les personnes qui présentent un déficit immunitaire sévère et à toutes les personnes qui ont des symptômes (toux, fièvre et/ou perte de poids).

Une fois que le cercle intérieur a été évalué, si le taux de virage de la réaction tuberculinique est plus élevé que prévu, il faut élargir le cercle. Dans les petites communautés, il peut être plus efficace d'effectuer le dépistage dans l'ensemble de la communauté dès le départ, on pourrait avoir de la difficulté à déterminer le degré exact des contacts dans un milieu où les gens sont étroitement liés les uns aux autres.

Revoir l'histoire de la tuberculose dans la communauté : Une fois que l'enquête initiale est en cours, il est important de revoir l'histoire de la tuberculose dans la communauté. La collaboration entre l'unité de contrôle central et le service local de santé lors de l'examen des « cas anciens » pourrait permettre de mettre au jour des cas qui n'avaient pas été traités adéquatement dans le passé.

Fournir de l'information : Il est indispensable de fournir de l'information à la communauté le plus tôt possible au cours de l'enquête sur l'éclosion et de faire des mises à jour régulières. Cette mesure permettra de réduire le niveau d'anxiété dans la communauté et assurera une meilleure coopération de même qu'une meilleure observation des recommandations. Le personnel sur le terrain devrait également faire connaître les résultats de l'enquête à la communauté dès que ceux-ci sont disponibles.

Évaluer à la fois le processus et l'issue de l'enquête sur l'éclosion : Il est essentiel d'évaluer à la fois le processus et l'issue de l'enquête sur l'éclosion. La cartographie des isolats au moyen de la technique RFLP (polymorphisme de restriction) pourrait se révéler utile à la fois pour établir l'existence d'une éclosion, déterminer son ampleur et évaluer les résultats de l'enquête sur l'éclosion et des mesures de contrôle.

Références

1. Menzies D, Tannenbaum TN, FitzGerald JM. *Tuberculosis. 10. Prevention*. Can Med Assoc J 1999;161:717-24.

2. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. *Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy*. Tubercle 1976;57:275-99.

3. Hershfield E. *Tuberculosis. 9. Treatment*. Can Med Assoc J 1999;161:405-11.

4. Menzies D. *Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis*. Can J Public Health 1997;88:197-201.

5. Veening GJJ. *Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults*. Bull Int Union Tuberc 1968;41:169-71.

6. Sutherland J. *The evolution of clinical tuberculosis in adolescents*. Tubercle 1966;47:308.

7. Lincoln EM. *Epidemics of tuberculosis*. Adv Tuberc Res 1965;14:157-201.

8. Van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. *Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969*. Bull Int Union Tuberc 1975;50:107-21.

9. Riley RL. *The J. Burns Amberson lecture: aerial dissemination of pulmonary tuberculosis*. Am Rev Tuberc Pulmon Dis 1957;50:90-106.

10. Nardell EA. *Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era*. Am Rev Respir Dis 1999;142:501-3.

11. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. *Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis*. Bull IUAT 1975;50:90-106.

12. Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, et coll. *Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts*. Am Rev Resp Dis 1979;119:603-9.

13. Capewell S, Leitch AG. *The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh*. Br J Dis Chest 1984;78:317-28.

14. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Protocol d'intervention - La tuberculose*. Gouvernement du Québec, Bibliothèque nationale du Québec, 1998.

15. Huebner, RE, Schein, MF, Bass JB. *The tuberculin skin test*. Clin Inf Dis 1993;17:968-75.

16. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. *The tuberculin skin test*. Am Rev Respir Dis 1981;124:356-63.

Chapitre III-C

La surveillance et le dépistage dans la lutte antituberculeuse

Les activités de surveillance et de dépistage comptent parmi les éléments-clés du programme de lutte antituberculeuse

Surveillance – définitions, outils et objectifs

La **surveillance** désigne le processus continu de a) collecte systématique de données pertinentes, b) la consolidation et l'évaluation rigoureuse de ces données et c) la diffusion rapide des résultats à ceux qui ont besoin de cette information, en particulier à ceux qui sont en mesure d'intervenir[1].

La surveillance doit avoir lieu à tous les niveaux du système de santé publique. Les données doivent être fournies à ceux qui définissent les politiques et mettent en oeuvre les programmes. De façon plus précise, les objectifs d'un programme de surveillance sont d'orienter les interventions, estimer les tendances, identifier les groupes à haut risque, surveiller les changements dans les profils de transmission, évaluer les stratégies de prévention et générer des hypothèses pour la recherche future.

POINT CLÉ :

Dans la surveillance de la tuberculose, l'objectif ultime est de réduire l'émergence de la maladie et la propagation de l'infection par la détection et le traitement précoces de même que l'identification et le traitement de personnes porteuses d'une infection latente qui sont à haut risque de développer la tuberculose-maladie.

Dépistage – définitions, outils et objectifs

Le **dépistage** désigne un processus qui a pour objet de découvrir des affections qui se prêtent à une intervention préventive et curative. Ces affections peuvent ne pas s'accompagner de symptômes suffisamment marqués pour pousser le patient à consulter de lui-même. L'affection qui fait l'objet du dépistage doit être suffisamment répandue pour que l'exercice de dépistage soit rentable; il doit exister des critères diagnostiques reconnus, elle doit avoir une histoire naturelle connue et être justiciable d'une intervention particulière[2].

POINT CLÉ :

Il doit être assuré que les personnes atteintes d'affections qui sont découvertes lors du dépistage puissent avoir accès rapidement à des soins médicaux, y compris à des services de counselling.

La radiographie pulmonaire, alliée ou non au frottis des expectorations, représente le principal outil de dépistage lorsqu'on tente d'identifier les cas de tuberculose pulmonaire évolutive contagieuse non diagnostiqués. Lorsque le dépistage a pour objet de détecter la tuberculose-infection latente, on a recours au test cutané à la tuberculine (TCT). Une évaluation médicale plus poussée peut permettre de déceler une tuberculose-maladie chez certaines personnes qui ont un TCT positif (chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie).

Les activités de dépistage de la tuberculose devraient être axées sur les groupes à haut risque. C'est ce qu'on appelle le dépistage ciblé. Les activités de dépistage peuvent être axées sur la détection de la tuberculose-maladie (recherche active de cas, comme parmi les sans-abri ou les réfugiés originaires de régions de forte endémicité) ou le dépistage de la tuberculose-infection latente parmi les personnes à haut risque de développer la maladie évolutive (contacts étroits ou personnes infectées par le VIH) ou dans des groupes ayant une forte prévalence de tuberculose-infection et un faible risque d'effets indésirables associés au traitement (les enfants d'âge scolaire nés dans des pays où la prévalence de la tuberculose est élevée).

POINT CLÉ :

Le dépistage ciblé de la tuberculose-infection latente est découragé, sauf dans les situations où il y a suffisamment de ressources et un plan de traitement des personnes atteintes de tuberculose latente dans un programme de dépistage ciblé. Le dépistage dans les groupes à faible risque est également découragé.

Un certain nombre de facteurs peuvent réduire l'efficacité d'un programme de dépistage. Ces facteurs englobent l'application du programme de dépistage à un groupe à faible risque de tuberculose; un mauvais taux de réponse et une fidélité limitée au traitement de l'infection inactive ou de la maladie évolutive

(qui peut être imputable au professionnel de la santé ou au patient). Ces facteurs doivent être considérés attentivement (et les interventions doivent être appliquées) dans la conception de tout nouveau programme de dépistage. Le tableau 1 (à la page 213) présente les résultats d'évaluations publiées du dépistage dans diverses populations ciblées[3-31]. Ces résultats peuvent être utiles pour évaluer un programme de dépistage existant ou prévu. La mise en oeuvre d'un programme de dépistage de la tuberculose doit être évaluée en termes des bénéfices potentiels et des dommages possibles liés au dépistage lui-même[3].

Trois stratégies fondamentales pour la prévention de la tuberculose et la lutte antituberculeuse, par ordre de priorité :

- identification et traitement complet de toutes les personnes atteintes de tuberculose évolutive
- recherche des contacts
- dépistage dans les populations à haut risque de tuberculose (infection et/ou maladie).

Cibler les groupes en vue du dépistage

Les groupes à haut risque qui devraient faire l'objet d'un dépistage peuvent changer avec le temps; aussi, faut-il réévaluer périodiquement le degré de risque dans ces groupes.

Les groupes dans lesquels il faudrait envisager d'effectuer un dépistage systématique qui, dans la plupart des cas, est mené par les agences de santé publique, englobent :

- Les contacts étroits des personnes qu'on sait ou qu'on soupçonne d'être atteintes de tuberculose évolutive. (Voir le chapitre III-B, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans la lutte antituberculeuse).
- Les personnes infectées par le VIH. (Voir le chapitre II-H, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine).
- Les personnes qui ont des antécédents de tuberculose évolutive ou dont la radiographie pulmonaire est évocatrice d'une tuberculose antérieure et qui n'ont pas reçu un traitement adéquat.
- Les immigrants qui ont été adressés par les autorités de l'immigration pour faire l'objet d'une surveillance médicale.
- Les communautés autochtones qui connaissent des taux élevés de tuberculose.
- Les pauvres, en particulier les sans-abri en milieu urbain.
- Le personnel et les résidents des établissements de soins de longue durée p. ex., les centres de soins infirmiers, les établissements correctionnels et les établissements psychiatriques. (Voir le chapitre III-D, La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada).
- Les personnes à risque d'exposition professionnelle à la tuberculose, en particulier les travailleurs de la santé qui risquent d'être exposés à des

cas de tuberculose pulmonaire évolutive. (Voir le chapitre III-D, La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada).

Personnes qui devraient être considérées pour le dépistage (habituellement réalisé par le médecin de première ligne) selon l'épidémiologie et les ressources locales

- Personnes qui souffrent d'affections qui les mettent à risque élevé, dont l'insuffisance rénale chronique, un traitement immunosuppresseur, la silicose ou le diabète sucré, en particulier celles qui sont à risque élevé de tuberculose-infection latente. (Voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie).
- Personnes nouvellement arrivées au Canada qui sont nées dans des pays où la tuberculose est endémique.
- Personnes à risque de tuberculose évolutive qui travaillent dans des milieux où ils pourraient infecter des nourrissons ou des personnes immunodéprimées (p. ex., garderies, centres pour personnes infectées par le VIH).
- Alcooliques et utilisateurs de drogues injectables.
- Les voyageurs qui se rendent dans des régions où la prévalence de la tuberculose est élevée et qui présentent au moins un des facteurs de risque suivants :
  - affection ou état qui accroît le risque de développer une tuberculose évolutive une fois que l'infection a été contractée;
  - séjour prolongé (1 mois ou plus) - en particulier si le voyageur est un enfant;
  - participation à des activités à haut risque (p. ex., prodiguer des soins de santé, s'occuper de réfugiés, ou d'autres activités qui peuvent intensifier l'exposition).

Éléments du dépistage

Tous les programmes de dépistage devraient inclure :

- l'éducation et les services communautaires;
- le consentement éclairé;
- l'interrogatoire sur les antécédents pertinents : p. ex., vaccination BCG, contacts avec un cas de tuberculose et résultats des tests cutanés antérieurs et maladies entraînant un déficit immunitaire;
- l'orientation pour une évaluation clinique des personnes qui ont un test cutané positif ou sont immunodéprimées;
- la tenue de dossiers complets et exacts;
- la compilation de données récapitulatives pour évaluer la nécessité d'un programme de dépistage continu (y compris la prévalence de la tuberculose-maladie, de la tuberculose-infection et des taux de traitement);
- la formation continue du personnel.

Considérations pour la mise sur pied de programmes de dépistage[33] :

- L'affection à dépister devrait être un problème de santé important.
- Il devrait exister un traitement reconnu pour les personnes chez qui la maladie est dépistée.
- Il devrait exister des établissements pour le diagnostic et le traitement de la maladie.
- Il devrait exister une phase de latence ou symptomatique précoce qui soit reconnaissable.
- Il devrait exister un examen ou un test permettant de dépister la maladie.
- Le test devrait être acceptable pour la population.
- Il faudrait bien comprendre l'histoire naturelle de la maladie, y compris le passage de la phase de latence à la phase évolutive.
- Il devrait exister une politique convenue concernant qui devrait être traité comme patient.
- Le coût de la recherche de cas (y compris du diagnostic et du traitement des patients qui ont été diagnostiqués) devrait être fonction des dépenses éventuelles pour les soins de santé.
- La recherche de cas devrait être un processus continu et non une initiative ponctuelle.

Le dépistage dans des situations particulières

Se reporter aux chapitres suivants pour obtenir des recommandations spécifiques relativement au dépistage dans des situations particulières parmi des groupes à haut risque : le chapitre III-B, Le suivi des contacts; le chapitre II-H, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine; le chapitre III-D, La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada; le chapitre II-G, La tuberculose de l'enfant. Le dépistage dans les populations autochtones qui vivent dans des réserves diffère d'une province à l'autre et est examiné dans le document de la Direction générale des services médicaux[34].

Infection à VIH

Les personnes qui sont infectées par le VIH courent un risque très élevé de développer la tuberculose évolutive si elles contractent l'infection tuberculeuse (chapitre II-H, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine). Le déficit immunitaire réduit la sensibilité des deux principaux outils de dépistage : le TCT et la radiographie pulmonaire. Dans la mesure du possible, les personnes infectées par le VIH devraient subir un TCT dans le but de dépister la tuberculose-infection latente *au début* de l'infection par le VIH. La fréquence des tests périodiques subséquents sera déterminée par l'évolution du risque de tuberculose. La recherche de l'anergie cutanée soulève énormément de problèmes et n'est plus recommandée[35].

POINT CLÉ :

Toutes les personnes infectées par le VIH devraient subir une épreuve de dépistage de la tuberculose-infection latente (voir le chapitre II-H).

Personnes ayant des antécédents de tuberculose évolutive ou des radiographies pulmonaires évocatrices de la tuberculose

Les personnes qui ont une radiographie pulmonaire évocatrice de la tuberculose et qui n'ont pas reçu une thérapie adéquate devraient subir une épreuve de dépistage de la tuberculose évolutive. Les cas chez qui l'on dépiste une infection tuberculeuse non évolutive sont de bons candidats pour la chimioprophylaxie (voir le chapitre II-E, Le traitement de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie). Le suivi (p. ex., évaluation médicale annuelle) des personnes atteintes d'une tuberculose-infection non évolutive n'est pas recommandé pour les personnes qui ont reçu une thérapie adéquate. Bien qu'un suivi régulier puisse être envisagé pour les personnes qui ne reçoivent pas une thérapie adéquate, la rentabilité d'une telle stratégie est douteuse étant donné que de nombreuses personnes atteintes de tuberculose non évolutive au départ peuvent avoir des symptômes et des activités de la maladie qui ne sont pas couverts par le programme de dépistage[36]. Avant d'obtenir leur congé, ces personnes devraient recevoir de l'information concernant les symptômes de la maladie et l'instruction de se présenter pour subir une évaluation médicale. Il faudrait s'assurer qu'il n'y a pas d'obstacles qui réduisent l'accès aux soins médicaux de ces personnes.

POINT CLÉ :

On peut envisager l'évaluation médicale périodique des personnes porteuses d'une tuberculose non évolutive non traitée ou traitée de façon inadéquate dans le passé, mais il arrive souvent que ces personnes présentent des symptômes de tuberculose-maladie hors des visites de suivi.

Immigrants

Les migrations internationales obligent les pays hôtes à acquérir une compréhension des besoins en soins de santé des immigrants, en particulier en ce qui concerne la prévention et le traitement de la tuberculose[32].

Les immigrants originaires de pays où la tuberculose est endémique ont un risque de développer la tuberculose-maladie plusieurs fois plus élevé que les personnes nées dans des pays où l'incidence de la maladie est faible[6-8,37-39].

Le risque de tuberculose-maladie parmi les immigrants varie considérablement selon la région d'origine, l'âge au moment de l'immigration, le temps écoulé depuis l'arrivée au pays, l'orientation en vue d'une surveillance médicale et la situation socio-économique[40,41].

L'épidémiologie de la tuberculose dans les populations nées à l'étranger diffère beaucoup d'un endroit à l'autre. Si l'on veut que les efforts de lutte antituberculeuse correspondent aux besoins locaux, il faudrait établir des profils épidémiologiques pour identifier les immigrants vivant dans ces régions qui risquent de développer la tuberculose[42].

Le programme canadien de dépistage chez les immigrants s'adresse à toutes les personnes qui demandent le statut de résident permanent au Canada de même qu'à celles qui revendiquent le statut de réfugié et aux visiteurs qui demandent un visa de séjour pour une période de ≥ 6 mois s'ils sont originaires d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée ou s'ils ont l'intention d'occuper un emploi où la protection de la santé publique serait essentielle (p. ex., enseignants et médecins) malgré leur pays d'origine ou la durée de leur séjour au Canada. Ces personnes subissent une évaluation clinique de même qu'une radiographie pulmonaire (si elles sont âgées de > 11 ans). Les personnes chez qui l'on diagnostique une tuberculose évolutive ne sont pas autorisées à immigrer au Canada jusqu'à ce qu'elles aient subi une chimiothérapie complète. Celles qui sont porteuses d'une tuberculose non évolutive sont orientées vers les services de santé publique pour recevoir un suivi médical après leur arrivée. Elles forment un groupe qui comptera probablement un nombre important de cas de tuberculose et pourraient être candidates à la chimioprophylaxie[7,8,40]. (Voir l'annexe A pour une version condensée des Lignes directrices nationales pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance pour la tuberculose après leur arrivée au Canada).

Il nous faudra poursuivre les recherches pour déterminer l'efficacité du dépistage ciblé parmi les immigrants. Selon les travaux réalisés par Menzies, il semblerait que l'efficacité des programmes de dépistage ciblé dans cette population serait limitée[43]. Si l'on reprend les hypothèses de travaux publiés concernant les taux de TCT positifs, l'observance de la consigne de subir une évaluation médicale et de suivre une chimioprophylaxie complète, les taux d'évolution vers la tuberculose-maladie et la protection conférée par la thérapie à l'isoniazide, le coût estimatif par cas prévenu serait de l'ordre de 10 000 $ (CAN).

POINTS CLÉS :

- **On observe une grande variabilité dans les risques de tuberculose parmi les personnes qui immigrent au Canada, par conséquent les profils épidémiologiques sont indispensables si l'on veut cibler les activités de dépistage dans les populations d'immigrants.**
- **Les personnes qui sont adressées aux services de santé publique par les responsables de l'immigration devraient subir un dépistage après leur arrivée au Canada; il faudrait se fonder sur les profils épidémiologiques locaux pour déterminer les autres groupes qui devraient faire l'objet d'un dépistage ciblé.**

Les sans-abri et les mal logés

Il est difficile d'estimer le taux de tuberculose chez les sans-abri parce qu'on ne parvient pas à déterminer précisément la taille de cette population. Dans une étude-pilote récente réalisée à Toronto, il a été établi que 30 % des sans-abri étaient porteurs d'une tuberculose-infection latente comparativement à 44 % dans le centre-ville de Vancouver[17].

Les sans-abri courent un risque important de contracter l'infection tuberculeuse en raison de la surpopulation et de la mauvaise ventilation des refuges et des retards dans le diagnostic des cas de tuberculose évolutive. En outre, les personnes qui étaient déjà infectées pourraient avoir des problèmes sous-jacents, comme la toxicomanie ou la malnutrition, qui portent atteinte à leur fonction immunitaire et accroissent leur risque de développer une tuberculose évolutive. Il n'est généralement pas recommandé de procéder au dépistage chez ces personnes en raison du faible taux d'observance prévu du régime thérapeutique chez celles qui sont porteuses de l'infection tuberculeuse latente. Dans certaines circonstances particulières, une chimioprophylaxie sous observation directe pourrait être réalisable, mais la rentabilité d'une telle stratégie n'a pas été établie. L'objectif premier du dépistage dans cette population est la recherche de cas de tuberculose-maladie. Par conséquent, les instruments de dépistage recommandés sont la radiographie pulmonaire et la collecte d'expectorations. La recherche des contacts devrait être menée de la façon habituelle autour des cas de tuberculose évolutive. Des incitatifs (p. ex., coupons pour des repas et billets pour les transports en commun) pourraient améliorer le taux de fidélité au dépistage et au traitement[12-19,21,22].

POINTS CLÉS :

- Le dépistage de la tuberculose dans les populations de sans-abri en milieu urbain est généralement axé sur la détection de cas de tuberculose-maladie. La nécessité, de même que la fréquence, de ce dépistage seront déterminées par l'épidémiologie de la maladie à l'échelle locale.
- Des incitatifs (p. ex., coupons pour des repas et billets pour les transports en commun) pourraient améliorer le taux de fidélité au dépistage et au traitement.

Enfants et adolescents

Chez les enfants, la présence d'une infection tuberculeuse révèle habituellement un contage récent. Les enfants et les adolescents infectés courent un risque important de progresser jusqu'à la forme évolutive et des formes plus sévères de la maladie, comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire. Si la tuberculose-maladie est rare parmi les enfants nés au Canada (sauf dans les populations autochtones), elle est relativement répandue chez les adolescents qui ont immigré au Canada depuis peu. On présume généralement qu'ils ont contracté cette infection dans leur pays d'origine, mais il y a probablement des

cas de transmission à l'intérieur du Canada. La présence d'une tuberculose évolutive ou le virage du TCT chez de jeunes enfants évoque fortement un contact avec un cas de tuberculose contagieuse. Il faudrait accorder une importance prioritaire à la recherche des contacts pour trouver le cas source dans cette situation.

Il y a d'énormes avantages à traiter une infection tuberculeuse latente chez les enfants, en raison de leur jeune âge, de leur état de santé qui est généralement bon, de leur longue espérance de vie et du faible risque de complications du traitement. Il est probable que dans ce groupe l'impact le plus important sera obtenu par l'optimisation de la recherche des contacts autour des adultes souffrant d'une tuberculose évolutive[45].

Un certain nombre de facteurs concourent pour réduire l'efficacité des programmes de dépistage en milieu scolaire destinés à prévenir les cas de tuberculose dans l'avenir[46]. Premièrement, lorsqu'on utilise le TCT – qui est un test peu spécifique – dans une population à faible risque de tuberculose, une certaine proportion des résultats positifs au test seront probablement des faux-positifs. Deuxièmement, le recours limité à la chimioprophylaxie pour l'infection tuberculeuse latente réduit l'impact sur les cas futurs de tuberculose. Enfin, de tels programmes ont de très faibles rendements en termes de cas de tuberculose-maladie.

Selon les auteurs d'une étude récente, les programmes de dépistage en milieu scolaire pourraient être rentables seulement si 20 % des enfants sont porteurs d'une infection tuberculeuse et si au moins 60 % de ceux-ci suivent une chimioprophylaxie complète[26]. Le dépistage ciblé en milieu scolaire dans les groupes à haut risque peut être indiqué dans certains contextes, mais il faut considérer soigneusement les objectifs et les résultats de ces programmes[23,29,46]. On peut également envisager le dépistage chez les jeunes dans d'autres contextes, comme dans les programmes de formation professionnelle[31].

Autres milieux à haut risque

Les personnes qui vivent ou travaillent dans certains milieux, comme les établissements de soins prolongés ou les établissements carcéraux, courent un risque accru de contracter la tuberculose. Elles peuvent avoir des facteurs de risque de tuberculose évolutive (p. ex., VIH ou autre trouble médical qui accroît le risque de développer la tuberculose-maladie) et les caractéristiques du milieu peuvent favoriser la transmission aérienne (p. ex., surpopulation et mauvaise ventilation). Les centres pour personnes infectées par le VIH et les programmes de traitement des toxicomanes sont d'autres milieux dans lesquels il pourrait être avantageux d'effectuer un dépistage.

Établissements de soins prolongés

Les établissements de soins prolongés englobent les foyers pour personnes âgées, les centres d'hébergement, les foyers de soins infirmiers, les maisons de retraite, etc. Des renseignements sur les procédures de dépistage dans ces milieux se trouvent au chapitre III-D, La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada.

Établissements correctionnels

Le risque d'épidémies de tuberculose très importantes dans les établissements correctionnels a été démontré très clairement[46]. Parmi les facteurs qui contribuent à ce risque élevé, on peut mentionner les taux importants de tuberculose inactive, les taux élevés de VIH et un milieu où il existe un risque considérable de transmission aérienne. La possibilité de transmission de tuberculose multirésistante dans ce milieu est une source d'inquiétude considérable. Les stratégies de lutte antituberculeuse à mettre en oeuvre dépendront du type d'établissement correctionnel. Dans les établissements de détention de courte durée, la durée du séjour peut être insuffisante pour qu'on puisse procéder au dépistage au moyen du TCT[47]. Dans ce milieu, la recherche des cas de tuberculose évolutive chez les prisonniers qui arrivent à l'établissement par l'interrogatoire sur les symptômes, la radiographie pulmonaire et le frottis des expectorations devrait être envisagée, surtout si le profil épidémiologique local donne à penser que la prévalence de la tuberculose parmi les détenus serait élevée.

Le Service correctionnel du Canada a établi des lignes directrices pour la lutte antituberculeuse dans les pénitenciers fédéraux. En règle générale, les employés et les détenus devraient subir un TCT avant leur embauche ou leur incarcération ou au cours du mois après. Tous les détenus se voient offrir un test de détection du VIH. Il faudrait faire subir des TCT en série jusqu'à ce que les taux de virage aient été établis clairement pour l'établissement. Cela signifie que le TCT à l'arrivée devrait être une épreuve en deux étapes. Étant donné la fréquence à laquelle les détenus sont transférés d'un établissement à l'autre, il y aurait lieu d'établir un mécanisme pour informer l'établissement responsable des résultats du dépistage. Il est extrêmement difficile d'assurer le suivi après la libération des détenus qui ont entrepris une chimioprophylaxie pour une infection tuberculeuse pendant leur incarcération, bien que les incitatifs puissent améliorer la situation[48-50]. Les employés et les détenus qui ont obtenu un résultat positif au TCT devraient subir une évaluation médicale, y compris une radiographie pulmonaire, et devraient être encouragés à signaler sans tarder tout symptôme évocateur de la tuberculose.

POINTS CLÉS :

- Le type de programme de dépistage qui convient aux établissements correctionnels variera selon qu'il s'agit d'établissements de détention de courte ou de longue durée et sera fonction des données épidémiologiques locales.
- Tous les détenus qui présentent des signes ou des symptômes de tuberculose évolutive devraient subir une évaluation médicale immédiate et être placés en isolement respiratoire afin de prévenir la transmission.

Évaluation des programmes de dépistage

Il devrait y avoir une évaluation périodique des programmes de dépistage. Dans tous les cas, les paramètres suivants devraient être documentés :

- pratiques de dépistage et de chimioprophylaxie;
- impact des pratiques de dépistage sur la recherche de cas et la prévention de la maladie;
- et, dans la mesure du possible, rentabilité du dépistage.

Toute modification et amélioration du programme de dépistage sera fondée sur les résultats de l'évaluation. Le tableau 1 résume les résultats de diverses activités de dépistage dans des populations à risque. Les études présentées ici ont été relevées au moyen d'une recherche de la littérature publiée en langue anglaise (de 1980 à aujourd'hui) au moyen des mots-clés « screening » et « tuberculosis ». Les études ont été retenues si elles fournissaient certaines mesures de l'impact des méthodes de dépistage et utilisaient soit le TCT ou la radiographie pulmonaire comme outil de dépistage.

Résumé

La surveillance est un élément-clé d'un programme de prévention et de lutte contre la tuberculose. Il s'agit d'un processus continu de collecte, d'analyse, d'interprétation et de diffusion de l'information au sujet des tendances de l'infection et de la maladie. L'appétit est de réduire la prévalence de la tuberculose dans la communauté. La surveillance a lieu à tous les niveaux de la santé publique et dans certains autres milieux (p. ex., hôpitaux et établissements de soins prolongés).

La détermination de priorités est un aspect très important de la lutte antituberculeuse. L'importance prioritaire est accordée au traitement des cas reconnus de tuberculose évolutive. Il ne faut envisager le dépistage que lorsqu'un programme est en mesure d'atteindre cet objectif prioritaire. Dans le cas de la tuberculose, le dépistage peut faire référence à la recherche de la tuberculose évolutive ou de l'infection tuberculeuse inactive. La raison d'être du dépistage de l'infection parmi les personnes asymptomatiques est la mise en oeuvre de programmes de chimioprophylaxie efficaces destinés aux groupes

à haut risque. Divers facteurs doivent être analysés soigneusement dans chaque milieu si l'on veut que les programmes de dépistage soient à la fois efficaces et rentables. Ces facteurs englobent la prévalence de la tuberculose dans la population soumise au dépistage, le taux d'acceptation de la méthode de dépistage, les examens de suivi et le traitement. Les études examinées ici mettent en lumière certaines considérations importantes. Par exemple, le dépistage de la tuberculose chez les enfants d'âge scolaire dans la population générale a un rendement faible en ce qui concerne la tuberculose-infection et très faible dans le cas de la tuberculose-maladie. S'il est vrai que le fait de cibler les activités de dépistage dans cette population pourrait améliorer le rendement pour la détection de l'infection, les faibles taux de suivi ou d'utilisation de la chimioprophylaxie rendraient ces méthodes de dépistage très coûteuses.

Les stratégies de dépistage de la tuberculose devraient être fondées sur l'épidémiologie locale. Les incitatifs semblent améliorer l'acceptation du dépistage et ont été étudiés surtout dans les communautés marginalisées, par exemple chez les sans-abri et les détenus. Il est bien reconnu que la majorité des cas de tuberculose au Canada surviendront chez les personnes nées à l'étranger. Or on comprend encore mal comment faire pour accéder aux groupes d'immigrants pour les fins du dépistage. Il est recommandé qu'on intègre un volet évaluation dans la conception des programmes de dépistage, à défaut de quoi, il sera impossible de prioriser les activités de dépistage.

Tableau 1

Résumé des évaluations des programmes de dépistage chez les immigrants, les sans-abri et les mal logés, et les enfants et les adolescents

Publication	Outil	Milieu	N[a]	Rendement	Résultat[b]
Immigrants					
Pitchenik 1982[3]	Radio. pulmonaire	Réfugiés haïtiens – Floride, 1980-1981	15 544	101 (0,7 %) tuberculose-maladie	Taux de détection dépendant de l'âge
Enarson 1984[4]	Radio. pulmonaire	Réfugiés indochinois – Colombie-Britannique 1979-1981	8 692	21 (1,9 %) tuberculose-maladie	Nombre d'entre eux avaient une tuberculose pulmonaire minime
Markey 1986[5]	Radio. pulmonaire	Aéroport de Heathrow 1980-1983	96 638	51 (0,1 %) tuberculose-maladie	[c]
Nolan 1988[6]	Radio. pulmonaire	Réfugiés de l'Asie du sud-est – Seattle 1980-1981	9 328	78 (0,8 %) tuberculose-maladie	Baisse annuelle de l'incidence de 0,6/10 000 au moment de l'immigration à 5/10 000 pendant l'an 4-5
Orr 1990[7]	Radio. pulmonaire et examen clinique	Immigrants adressés pour suivi – Manitoba 1981-1985	523	12 (3 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse – examen initial 82 %, global 52 %. Ceux qui ont été suivis ont contribué 20 % des cas futurs de tuberculose chez les immigrants
Wang 1991[8]	Radio. pulmonaire et examen clinique	Immigrants adressés pour suivi – Colombie-Britannique 1982-1985	1 173	14 (1,5 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse – examen initial 86 %. Ceux qui ont été suivis ont contribué 20 % des cas futurs de tuberculose chez les immigrants

Publication	Outil	Milieu	N[a]	Rendement	Résultat[b]
Bonvin 1992[9]	Radio. pulmonaire	Immigrants - Suisse 1988-1990	50 784	111 (0,2 %) tuberculose-maladie	Le taux de détection dépend de la région d'origine dans le monde.
Blum 1993[10]	Radio. pulmonaire et TCT	Immigrants illégaux pour rectification du statut – Denver 1987-1988	7 573	4 (0,1 %) tuberculose-maladie; 2 039 (42 %) tuberculose-infection	70 % des personnes admissibles ont terminé le traitement pour la tuberculose-infection (coût par traitement complété 285$ (US)
Binkin 1996[11]	Radio. pulmonaire et examen clinique	Immigrants et réfugiés aux É.-U. classés comme B1[d] ou B2[d]	1 925 B1, 3 195 B2	198 (10 %) B1, 77 (2,4 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse – examen initial 64-99 %.
Sans-abri et mal logés					
Simon 1983[12]	TCT[e]	Anciens combattants vivant dans un foyer	676	227 (33,6 %) tuberculose-infection; 1 (0,1 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse 92 %; 6/227 (26 %) ont débuté le traitement
Patel 1985[13]	Radio. pulmonaire	Pensionnaires de refuges	9 132	133 (1,46 %) tuberculose-maladie	Le taux de réponse a augmenté de 12 % à 42 % avec les incitatifs[f].
Capewell 1986[14]	Radio. pulmonaire	Pensionnaires de refuges	4 687	42 (0,9 %) cas de tuberculose-maladie; 26 (0,6 %) ont des symptômes	Taux de réponse 26 – 64 %; 80 % ont terminé le traitement[g].

Publication	Outil	Milieu	N°	Rendement	Résultat[a]
Freidman 1987[15]	TCT*; Radio. pulmonaire	Assistés sociaux – alcooliques et toxicomanes	970	314 (32,4 %) tuberculose-infection; 9 (0,9 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse 100 %; 128/314 (41 %) ont débuté le traitement[c].
Alvarez 1987[16]	TCT*	Anciens combattants vivant dans un foyer	510	153 (30 %) tuberculose-infection	Taux de réponse 95 %[c].
Grzybowski 1987[17]	Radio. pulmonaire; Expectorations; TCT	Quartiers pauvres du centre-ville	1 271	8 (0,6 %) tuberculose-maladie, 397/902 (44 %) tuberculose-infection	Taux de réponse pour tous les tests élevé (> 94 %), 23% des PPD non lus, traitement pour la tuberculose-infection offert à 10 personnes (2,5%). Tests effectués « sur place ».
Stevens 1992[18]	Radio. pulmonaire	Pensionnaires de refuges	547	Pas de cas de tuberculose-maladie	Taux de réponse 44 %; 42 % suivi de radiographies anormales[c].
Kumar 1995[19]	Radio. pulmonaire	Refuge temporaire	595	9 (1,5 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse 18 %; 5 (56 %) ont terminé le traitement
Pilote 1996[20]	TCT	Sans-abri, San Francisco	1 257	293 (23 %) tuberculose-infection; 3 (0,2 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse 78 %; fidélité au premier suivi 84 % avec incitatif monétaire, 75 % avec conseiller en santé issu du milieu et 53 % avec les soins habituels[c].

Publication	Outil	Milieu	N[a]	Rendement	Résultat[b]
Perlman 1997[21]	TCT[e]	Échange de seringues	476	2 (0,5 %) tuberculose-maladie, 15 % tuberculose-infection	Taux de réponse 96,5 %; 91,5 % des PPD ont été lus[c,f]
Bock 1999[22]	TCT[e]	Quartiers pauvres du centre-ville, Atlanta	4 701	809 (17 %) tuberculose-infection	Taux de réponse 65 %, 84/409 (20 %) ont terminé le traitement
Enfants et adolescents					
Quillan 1990[23]	TCT	Étudiants de niveau collégial originaires de divers pays	589	339 (58 %) tuberculose-infection, aucun cas de tuberculose-maladie découvert	158/290 (55 %) des personnes admissibles ont accepté le traitement; 18 (5 % de toutes les personnes infectées et 11 % de celles qui ont débuté le traitement) l'ont terminé.
Menzies 1992[24]	TCT[e]	Étudiants, jeunes adultes et professionnels de la santé stagiaires nés à l'étranger	1 198	388 (32,4 %) tuberculose-infection	Le taux de tuberculose-infection est lié à la prévalence de la maladie dans le pays d'origine, au BCG et au fait d'habiter un quartier pauvre[f]
Rothman 1993[25]	TCT[e]	Enfants d'âge scolaire - éclosion	707	48 (6,8 %) tuberculose-infection, 32/722 (4,4 %) virage	Taux de réponse 100 % (61 % dans une école où il n'y a pas eu d'éclosion)[f].

Publication	Outil	Milieu	N[a]	Rendement	Résultat[b]
Mohle-Boetani 1995[26]	TCT[c]	Enfants d'âge scolaire		Nés aux É.-U.: 0,6 % (2,2 %) et nés dans des pays d'endémicité 18 % (29 %) tuberculose-infection maternelle (école secondaire)	Le dépistage auprès de tous les enfants serait économique seulement quand la tuberculose-infection atteindrait ≥ 20 %; dépistage ciblé 5,7 fois plus efficace que la stratégie de dépistage universel[f].
Yuan 1995[27]	TCT[c]	Étudiants de niveau secondaire	720	162 (22.5%) tuberculose-infection 1 (0,1 %) tuberculose-maladie	Taux de réponse 41 %; 56/162 (35 %) ont commencé le traitement; 52 (93 %) l'ont complété; coût par cas prévenu : 13 493,15 $
Christy 1996[28]	TCT[c]	Clinique pédiatrique en milieu urbain	401	4 (1 %) tuberculose-infection	Taux de réponse 64 %; tous les cas de tuberculose-infection sont survenus chez des adolescents avec des facteurs de risque[f]
Henry 1996[29]	TCT[c]	Étudiants de niveau secondaire	7 596	268(3.5 %) tuberculose-infection	La majorité de ceux qui étaient porteurs d'une tuberculose-infection avaient des facteurs de risque[f].
Serwint 1997[30]	TCT[c]	Clinique pédiatrique en milieu urbain	573	5 (0.8 %) tuberculose-infection	Taux de réponse 40 %[f]

Publication	Outil	Milieu	N[a]	Rendement	Résultat[b]
Lifson 1999[31]	TCT[c]	Programme de formation professionnelle financé par le gouvernement fédéral	22 379	942 (4.2 %) tuberculose-infection	Les taux étaient les plus élevés parmi les minorités ethniques et raciales, les immigrants et les personnes âgées; 85 % de ceux qui ont eu un PPD+ ont subi une radiographie pulmonaire et 69 % ont commencé un traitement prophylactique.

a nombre qui ont terminé le dépistage

b taux de réponse = nombre terminant le dépistage/nombre inscrit

c utilisation d'incidents

d B1(maladie évolutive, non contagieuse); B2 (maladie non évolutive, non contagieuse)

e positif = induration 10 mm

f résultat du traitement non indiqué

g positif = induration 5 mm

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Report of the technical discussions at the twenty-first World Health Assembly on "National and Global Surveillance of Communicable Diseases"*. A21/Technical Discussions/5. 1968. Genève, OMS.
2. Cadman D, Chambers L, Feldman W, et coll. *Assessing the effectiveness of community screening programs*. JAMA 1984;251(12):1580-5.
3. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, et coll. *The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians*. N Engl J Med 1982;307:162-5.
4. Enarson DA. *Active tuberculosis in Indochinese refugees in British Columbia*. Can Med Assoc J 1984;131:39-42.
5. Markey AC, Forster SM, Mitchell R, et coll. *Suspected cases of pulmonary tuberculosis referred from port of entry into Great Britain, 1980-83*. Br Med J 1986;292:378-9.
6. Nolan CM, Elarth AM. *Tuberculosis in a cohort of southeast Asian refugees. A five-year surveillance study*. Am Rev Respir Dis 1988;137(4):805-9.
7. Orr PH, Manfreda J, Hershfield ES. *Tuberculosis surveillance in immigrants to Manitoba*. Can Med Assoc J 1990;142(5):453-8.
8. Wang JS, Allen EA, Enarson DA, et coll. *Tuberculosis in recent Asian immigrants to British Columbia, Canada: 1982-85*. Tubercle 1991;72:277-83.
9. Bonvin L, Zellweger JP. *Mass miniature x-ray screening for tuberculosis among immigrants entering Switzerland*. Tuberc Lung Dis 1992;73(6):322-5.
10. Blum RN, Polish LB, Tapy JM, et coll. *Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status*. Chest 1993;103:1670-4.
11. Binkin NJ, Zuber PLF, Wells CD, et coll. *Overseas screening for tuberculosis in immigrants and refugees to the United States: current status*. Clin Infect Dis 1996;23:1226-32.
12. Simon J, McVicker SJ, Ferrel CR, et coll. *Two-step tuberculin testing in a veterans domiciliary population*. Southern Med J 1983;76(7):866-9.
13. Patel KR. *Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow; a 5-year prospective study*. Br J Dis Chest 1985;79:60-4.
14. Capewell S, France AJ, Anderson M, et coll. *The diagnosis and management of tuberculosis in common hostel dwellers*. Tubercle 1986;67:125-31.
15. Freidman LN, Sullivan GM, Bevilaqua RP, et coll. *Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts*. Am Rev Respir Dis 1987;136:1188-92.
16. Alvarez S, Kasprzyk DR, Freundl M. *Two stage skin testing for tuberculosis in a domiciliary population*. Am Rev Respir Dis 1987;136:1193-6.

17. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, et coll. *Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods*. Am Rev Respir Dis 1987;135:1311-5.

18. Stevens A, Bickler G, Jarrett L, et coll. *The public health management of tuberculosis among the single homeless: is mass miniature x-ray screening effective?* J Epidemiol Community Health 1992;46:141-3.

19. Kumar D, Citron KM, Leese J, et coll. *Tuberculosis among the homeless at a temporary shelter in London: report of chest x ray screening programme*. J Epidemiol Community Health 1995;49: 629-33.

20. Pilote L, Tulsky JP, Zolopa AR, et coll. *Tuberculosis prophylaxis in the homeless. A trial to improve adherence to referral*. Arch Intern Med 1996;156(2):161-5.

21. Perlman DC, Perkins MP, Solomon N, et coll. *Tuberculosis screening at a syringe exchange program*. Am J Public Health 1997;87(5):862-3.

22. Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, et coll. *A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(1):295-300.

23. Quillan S, Malotte K, Shlian D. *Evaluation of a tuberculosis screening and prophylaxis program for international students*. J Am Coll Health 1990;38(4):165-70.

24. Menzies R, Vissandjee B, Amyot D. *Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign- born in Montreal*. Am Rev Respir Dis 1992;146:752-6.

25. Rothman LM, Dubeski G. *School contact tracing following a cluster of tuberculosis cases in two Scarborough schools*. Can J Public Health 1993;84(5):297-302.

26. Mohle-Boetani J, Miller B, Halpern M, et coll. *School-based screening for tuberculous infection: a cost-benefit analysis*. JAMA 1995;274:613-9.

27. Yuan L, Richardson E, Kendall P. *Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools*. Can Med Assoc J 1995;153:925-32.

28. Christy C, Pulcino M L, Lanphear BP, et coll. *Screening for tuberculosis infection in urban children*. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:722-6.

29. Henry PM, Mills WA, Holtan NR, et coll. *Screening for tuberculosis infection among secondary school students in Minneapolis-St. Paul: policy implications*. Minnesota Medicine 1996;79(9):43-9.

30. Serwint JR, Hall BS, Baldwin RM, et coll. *Outcomes of annual tuberculosis screening by Mantoux test in children considered to be at high risk: results from one urban clinic*. Pediatrics 1997;99(4):529-33.

31. Lifson AR, Halcon LL, Johnston AM, et coll. *Tuberculin skin testing among economically disadvantaged youth in a federally funded job training program*. Am J Epidemiol 1999;149(7):671-9.

32. Rieder HL, Zellweger J-P, Raviglione MC, et coll. *Tuberculosis control in Europe and international migration*. Eur Respir J 1994;7:1545-53.

33. Mausner JS, Kramer S. *Mausner and Bahn – Epidemiology: an introductory text*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company;1985.

34. Medical Services Branch. *Tuberculosis Program and Epidemiologic Review*. Catalogue Number: H34-96/1999E, Health Canada. January, 1999.

35. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations*. MMWR 1998;47(RR20):37.

36. Styblo K, van Geuns HA, Meijer J. *The yield of active case-finding in persons with inactive pulmonary tuberculosis or fibrotic lesions. A 5-year study in tuberculosis clinics in Amsterdam, Rotterdam and Utrecht*. Tubercle 1984;65(4):237-51.

37. Thomas RE, Gushulak B. *Screening and treatment of immigrants and refugees to Canada for tuberculosis: Implications of the experience of Canada and other industrialized countries*. Can J Infect Dis 1995;6(5):246-55.

38. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. *Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace*. Am Rev Respir Dis 1979;119:11-8.

39. Orr PH, Hershfield ES. *The epidemiology of tuberculosis in the foreign-born in Canada and the United States*. Dans : Reichman LB, Hershfield ES, éds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Marcel Dekker, Inc., New York 1993;531-48.

40. Wobeser WL. *Risk factors for active tuberculosis among foreign-born persons arriving in Ontario*. University of Toronto, 1998.

41. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et coll. *Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States*. JAMA 1997;278:304-7.

42. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations for prevention and control of tuberculosis among foreign-born persons*. MMWR 1998;47(RR-16):1-29.

43. Santé Canada. *Guidelines for the investigation of individuals who were placed under surveillance for tuberculosis post-landing in Canada*. RMTC 1992;18(20):153-5.

44. Menzies D. *Tuberculin skin testing and screening for TB infection in the foreign born*. [Abstrait] Program and abstracts of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North American Region, First Mid-Year Conference: American Lung Association of Chicago 1996;119-43.

45. Starke JR. *Tuberculosis skin testing: new schools of thought*. Pediatrics 1996;98:123-5.

46. Halperin SA. *Evaluation of a tuberculosis screening program at a children's hospital*. Am J Infect Control 1992;20(1):19-23.

47. Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, et coll. *Outbreak of multi-drug resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991*. Am J Epidemiol 1994;140:113-22.

48. Nolan CM, Roll L, Goldberg SV, et coll. *Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:583-6.

49. White MC, Tulsky JP, Reilly P, et coll. *A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2(6):506-12.

50. Tulsky JP, White MC, Dawson C, et coll. *Screening for tuberculosis in jail and clinic follow-up after release*. Am J Public Health 1998;88(2):223-6.

Chapitre III-D

La lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada

La transmission de la tuberculose à d'autres patients ou travailleurs de la santé représente un risque potentiel dans les établissements de soins de santé au Canada où sont admis les patients atteints de la tuberculose évolutive[1]. Une enquête nationale réalisée auprès des établissements de soins de courte durée au Canada a révélé que 3 746 patients atteints de tuberculose pulmonaire ont été traités dans 191 établissements entre 1989 et 1993[2,3]. Le nombre moyen de patients souffrant de tuberculose pulmonaire qui ont été traités chaque année dans ces établissements au cours de cette période quinquennale variait entre 0 et 102 (moyenne 4,1). Il importe donc d'établir des politiques et des procédures pour réduire le risque de transmission nosocomiale de la tuberculose.

Pour les professionnels de la santé, le risque de contracter la tuberculose était considérable et bien reconnu avant l'avènement des antibiotiques[4]. Puis, peu à peu, l'incidence de la maladie a diminué et on a mis au point des thérapies qui permettaient d'abréger le séjour à l'hôpital et même de l'éviter, et l'hospitalisation pour la tuberculose au Canada a chuté rapidement, ce qui a entraîné un relâchement des mesures de lutte antituberculeuse et même, dans certains cas, une certaine complaisance à l'égard de cette maladie. Aujourd'hui, de nombreux hôpitaux canadiens admettent très rarement des patients atteints de tuberculose évolutive[2]; aussi, le risque de transmission nosocomiale de la tuberculose dans ces établissements doit être faible. La tuberculose demeure cependant un risque professionnel important dans les établissements qui desservent des populations à haut risque de tuberculose[1]. On parle ici des établissements qui offrent des services aux communautés autochtones, aux populations des quartiers pauvres des centres-villes ou aux immigrants originaires de pays de l'Asie, l'Europe de l'Est, l'Afrique et l'Amérique latine, où la tuberculose est encore répandue.

Des rapports publiés récemment aux États-Unis ont fait état de plusieurs éclosions de tuberculose, y compris des éclosions de tuberculose multirésistante dans des établissements de soins de santé[1]. Ces incidents ont été à l'origine de plus de 200 cas secondaires parmi les patients et les travailleurs, et le taux de mortalité a été élevé. Ces rapports ont aussi fait ressortir la négligence des établissements de mettre en place des mesures appropriées de lutte antituberculeuse.

Ces événements ont accentué les inquiétudes concernant la transmission nosocomiale de la tuberculose et ont entraîné la concentration des efforts sur l'optimisation des méthodes destinées à limiter la transmission. Aussi, le Canada et les États-Unis ont-ils révisé leurs lignes directrices pour la prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose dans les établissements de soins de santé[5,6].

Les recommandations réclamaient une approche hiérarchisée des mesures de contrôle, y compris des mesures administratives, comme un triage et un isolement plus rapide des patients qu'on soupçonne d'être atteints de tuberculose; des moyens techniques, comme une amélioration importante de la ventilation dans les chambres des patients en isolement respiratoire ainsi que dans les salles de bronchoscopie et d'autopsie; et des mesures personnelles, comme les tests tuberculiniques réguliers pour le personnel et l'usage de respirateurs (masques) plus performants. Dans les établissements ou la majorité ou la totalité de ces mesures ont été mises en oeuvre, on a noté une chute spectaculaire de la transmission nosocomiale. En fait, au cours des 5 dernières années, il n'y a pas eu d'autre éclosion importante signalée en Amérique du Nord. Cela dit, si le problème des grandes éclosions est apparemment réglé, il reste que l'exposition à des cas de tuberculose non diagnostiquée et, partant, la transmission de l'infection, continuent de se produire dans les établissements de soins de santé. Vu cette situation et la réforme actuelle des soins de santé, qui prévoit le regroupement des programmes, la fusion des établissements, la réduction du nombre de lits et l'expansion des programmes de soins ambulatoires et à domicile, on ne saurait trop insister sur l'importance de programmes de lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada.

Déterminants de la transmission

La tuberculose se transmet par l'inhalation d'organismes aéroportés. Des particules infectieuses sont produites lorsqu'une personne atteinte de tuberculose laryngée ou pulmonaire tousse, éternue ou parle. Les interventions susceptibles de provoquer une toux ainsi que la bronchoscopie entraînent une production accrue d'aérosols infectieux. La génération d'aérosols peut également se produire lors des travaux de laboratoire et des autopsies, ou encore pendant certaines activités, comme l'irrigation des plaies infectées par le bacille tuberculeux. Une fois que les particules infectieuses sont en suspension dans l'air, elles se propagent dans l'ensemble de la pièce ou de l'immeuble par les

courants d'air et peuvent être inhalées par une autre personne. L'inhalation d'un seul noyau de gouttelette contenant moins de trois bacilles tuberculeux suffit pour provoquer une infection tuberculeuse. La probabilité de transmission nosocomiale de la tuberculose dépendra des facteurs suivants[7] :

Le nombre de patients infectés : Le nombre de patients atteints de tuberculose qui sont hospitalisés – en particulier ceux qui n'ont pas encore été diagnostiqués ou traités. Ce nombre variera grandement d'un établissement à l'autre et est le déterminant le plus important du risque de transmission. Dans les établissements canadiens où l'on n'admet aucun patient atteint de tuberculose évolutive chaque année, le risque auquel sont exposés les travailleurs de la santé devrait être très faible.

La contagiosité de chaque patient : Ce facteur est difficile à quantifier (voir le chapitre II-B, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose), mais un retard dans le diagnostic ou la reconnaissance tardive de la résistance aux médicaments ont été reconnus comme des facteurs importants dans presque tous les cas signalés d'éclosions de tuberculose en milieu hospitalier. Le diagnostic peut être tardif si les manifestations sont atypiques, par exemple lorsque la tuberculose survient chez des personnes âgées ou immunodéprimées, qui représentent maintenant une proportion de plus en plus grande de tous les cas. Chez presque la moitié de tous les patients hospitalisés pour une tuberculose évolutive, le diagnostic est posé tardivement, ce qui entraîne souvent une exposition importante des travailleurs de la santé et des autres patients[1].

Les heures d'exposition : Le risque d'infection après une heure d'exposition s'échelonne de 1 sur 4 durant une bronchoscopie pratiquée sur un patient atteint de tuberculose contagieuse non reconnue[8] à 1 sur 600 sur une unité pour tuberculeux comptant des patients traités et d'autres non traités[9]. Même ce dernier degré de risque d'infection est bien supérieur à celui auquel est exposée la population en général. Presque tous les travailleurs qui passent ne serait-ce que 1 heure par semaine à ce niveau d'exposition contracteront l'infection sur une période de 10 ans.

La ventilation : Le remplacement de l'air intérieur par de l'air (frais) de l'extérieur peut réduire le risque d'infection en diluant les particules infectieuses. Dans les immeubles munis de fenêtres scellées et de systèmes de ventilation mécanique, un taux important de recirculation de l'air peut contribuer à la transmission nosocomiale de l'infection. On ne sait pas précisément dans quelle mesure la ventilation permet de réduire le risque de transmission, mais une étude récente a fait ressortir l'importance de la ventilation, en particulier dans les chambres d'hospitalisation générale (c'est-à-dire celles qui ne sont pas des chambres d'isolement)[10].

Recommandations pour la prévention de la transmission de la tuberculose dans les établissements de soins et autres établissements au Canada

L'une des grandes préoccupations soulevées par les récentes recommandations publiées par Santé Canada et les autorités américaines est leur coût de mise en oeuvre, en particulier pour le contrôle d'ambiance. L'efficacité et la rentabilité de certaines de ces mesures n'ont pas été démontrées, et elles pourraient s'avérer inutiles dans des établissements qui accueillent rarement des patients atteints de tuberculose contagieuse. Aussi, les recommandations actuelles ont-elles été établies selon la catégorie de risque de l'établissement et des travailleurs et sont conformes aux lignes directrices publiées récemment par Santé Canada[6]. Les hôpitaux ont été classés en deux catégories : les établissements à faible risque et ceux qui sont à risque modérée à élevé. Dans chaque établissement, les activités des travailleurs de la santé peuvent être classées en trois catégories selon qu'elles entraînent un risque d'exposition faible, modérée ou élevée à la tuberculose. Ces catégories de risque sont fondées sur une revue approfondie de la littérature disponible ainsi que sur l'opinion d'experts, et l'on reconnaît qu'elles sont peut-être imprécises, mais elles sont néanmoins utilisées pour faire des recommandations en l'absence de données scientifiques précises. Ces catégories de risque pourront être révisées lorsque de nouvelles données seront disponibles. On espère que, dans les prochaines années, la recherche et la surveillance épidémiologiques permettront de développer une méthode plus précise de classification des hôpitaux et des risques inhérents aux activités.

Classification selon le risque des établissements de soins de santé

Selon la revue de la littérature, les établissements de soins de santé peuvent être considérés comme à faible risque si moins de six patients atteints de tuberculose évolutive y sont admis chaque année. Parce que le nombre de travailleurs peut varier, une classification plus précise tiendra compte du nombre de travailleurs potentiellement exposés. En outre, les établissements peuvent être considérés comme à faible risque s'il y a plus de 100 travailleurs de la santé dans les unités de soins où les patients atteints de tuberculose peuvent être admis par cas de tuberculose admis annuellement.

Les hôpitaux qui admettent six cas de tuberculose ou plus par année ou qui ont un ratio de moins de 100 travailleurs de la santé potentiellement exposés par année par cas de tuberculose admis annuellement peuvent être considérés comme des hôpitaux à risque modéré à élevé.

Exemples :

1. Un établissement comptant 900 travailleurs de la santé potentiellement exposés qui signale cinq cas de tuberculose admis par année est un établissement à faible risque.

2. Un établissement comptant 250 travailleurs de la santé potentiellement exposés et cinq cas de tuberculose admis par année (le ratio de travailleurs exposés par admission annuelle égale 50) est un établissement à risque modéré à élevé.

Classification selon le risque inhérent aux activités des travailleurs de la santé

Activités à risque élevé

1. Interventions qui peuvent provoquer une toux (induction des expectorations, bronchoscopie, administration de pentamidine en aérosol)
2. Autopsie
3. Examen d'anatomo-pathologie
4. Bronchoscopie
5. Certains travaux de laboratoire sur des mycobactéries, en particulier la manipulation de cultures de *M. tuberculosis*.

Activités à risque intermédiaire

Travail qui comporte des contacts directs réguliers avec les patients (p. ex., infirmières, aides-infirmières, inhalothérapeutes, travailleurs sociaux, physiothérapeutes) dans des unités où sont admis des patients atteints de tuberculose contagieuse. On peut considérer que les employés des services d'entretien ménager font partie de cette catégorie de risque s'ils sont appelés à nettoyer les chambres des patients.

Activités à faible risque

Travail qui comporte un minimum de contacts directs avec les patients (archives médicales, administration, maintenance ou personnel travaillant dans certaines unités comme l'obstétrique et la gynécologie). Il peut cependant être incorrect de considérer ces unités comme à faible risque s'il y a une incidence élevée de tuberculose dans la population qui est desservie (p. ex., patients originaires de pays où la tuberculose est endémique). C'est dans le tels milieux que le diagnostic peut être le plus tardif. On peut en général considérer que les unités pédiatriques sont des zones à faible risque.

Mesures administratives

1. **Programme de lutte antituberculeuse**
   (tous les établissements de soins)

   1.1 Tous les établissements de soins de santé doivent avoir un programme de lutte antituberculeuse. Les politiques et procédures doivent définir

clairement les responsabilités administratives en ce qui concerne l'élaboration, la mise en oeuvre, la révision et l'évaluation du programme pour faire en sorte que les divers volets du programme définis ci-dessus soient coordonnés. Le programme doit avoir l'appui de la haute direction. La responsabilité du programme doit être confiée à certains membres du personnel de l'établissement. Si un nouveau comité est établi, sa composition doit être déterminée par les besoins de l'établissement et devrait inclure les personnes qui sont normalement responsables de la prévention des infections et de la santé des employés. Il devrait aussi compter des membres de la haute direction, des laboratoires, des services infirmiers, de la médecine et des autres disciplines de la santé (p. ex., inhalothérapie) et de la santé publique. Enfin, il pourrait compter des membres additionnels issus d'autres groupes d'employés (p. ex., centrale de distribution des fournitures médicales, entretien ménager, buanderie, pharmacie, service des bâtiments et terrains et maintenance). Ce programme comporterait des politiques et des procédures pour l'identification, l'isolement et le traitement rapides des patients, la réduction de la transmission nosocomiale par des contrôles d'ambiance, et la protection du personnel par le port de masques appropriés, l'éducation et le test à la tuberculine. Un élément essentiel de ce programme est l'examen annuel des indices de transmission nosocomiale. Des exemples d'indices semblables seraient, par exemple, i) le virage de la réaction tuberculinique parmi le personnel clinique, ii) le nombre d'épisodes d'exposition – p. ex., admission de patients tuberculeux non diagnostiqués, traités ou placés en isolement, et iii) le nombre de cas de tuberculose diagnostiqués uniquement à l'autopsie.

1.2 Dans les établissements qui reçoivent rarement des patients atteints de tuberculose, le programme de lutte antituberculeuse peut ne prévoir que la capacité de diagnostiquer les patients atteints de tuberculose ou un arrangement pour transférer tous ces patients à un autre centre qui dispose des installations et des programmes nécessaires. Dans les établissements qui ont une telle politique de transfert, il devrait y avoir au moins un endroit où les patients peuvent être maintenus en isolement respiratoire jusqu'à leur transfert. Dans les régions où les cas de tuberculose sont rares, les autorités régionales compétentes devraient faire en sorte qu'il y ait un nombre adéquat d'installations disposant des systèmes de contrôle d'ambiance et de mesures de protection personnelle pour recevoir ces patients dans le plus brefs délais.

1.3 Il est fortement recommandé que tous les établissements mettent à la disposition de leur personnel soignant des rapports annuels sur les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et microbiologiques des patients atteints de tuberculose qui ont été diagnostiqués à l'hôpital.

Cela permettra de leur faire prendre conscience de la prévalence de la tuberculose dans la clientèle desservie par l'hôpital.

2. **L'identification précoce des patients que l'on soupçonne d'être atteints de tuberculose**
(tous les établissements de soins de santé)

   2.1 Il faut maintenir un indice de suspicion élevé. La présence d'une toux d'une durée de plus de 3 semaines accompagnée ou non d'une perte de poids et de fièvre chez une personne appartenant à l'un des groupes de risque épidémiologique devrait pousser le médecin à effectuer des examens approfondis afin d'exclure la tuberculose. (Voir le chapitre I-A, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada).

   2.2 Il faudrait faire subir au patient une radiographie pulmonaire et/ou prélever trois spécimens d'expectorations pour déterminer la présence de BAAR dans les cas suspects.

   2.3 Si le frottis des expectorations est positif ou la radiographie suspecte, il faudrait placer le patient en isolement respiratoire sans tarder. Lorsqu'un patient atteint de tuberculose contagieuse présumée ou confirmée est admis dans un établissement de soins de santé, il faut mettre en oeuvre **immédiatement** les précautions d'isolement appropriées. Cela signifie que les patients dont les sécrétions respiratoires (p. ex., expectorations ou liquide de lavage broncho-alvéolaire) sont positives au frottis, ou dont les radiographies pulmonaires sont suspectes, devraient être isolés. Les politiques devraient indiquer qui a l'autorité pour imposer et lever les mesures d'isolement, surveiller l'observance des précautions d'isolement et prendre les mesures qui s'imposent lorsque les précautions n'ont pas été respectées. Ces activités relèvent habituellement du personnel de lutte anti-infectieuse. Certaines personnes infectées par des mycobactéries non tuberculeuses dont le frottis est positif seront assujetties aux précautions d'isolement si un degré de suspicion suffisant est maintenu. Il est préférable de pécher par excès de prudence que de retarder la mise en oeuvre des précautions d'isolement qui s'imposent.

   2.4 Il faudrait envisager un traitement empirique. S'il y a un risque de résistance aux médicaments, il faudrait modifier en conséquence le traitement empirique initial (voir le chapitre II-E).

3. **Prise en charge des patients atteints de tuberculose confirmée**
(tous les établissements à l'exception de ceux qui sont à faible risque et qui ont une politique de transfert)

   3.1 Les responsables de la lutte anti-infectieuse devraient être informés de tous les patients atteints de tuberculose confirmée qui sont hospitalisés dans l'établissement.

3.2 Les patients devraient demeurer dans une chambre d'isolement respiratoire adéquatement ventilée (voir 7).

3.3 Les visiteurs et le personnel qui entrent dans la chambre devraient porter des masques protecteurs appropriés (voir 12).

3.4 Il ne faudrait pas autoriser les visites par les enfants en raison de leur plus grande réceptivité à l'infection.

3.5 Les patients devraient porter un masque lorsqu'ils quittent leur chambre. S'ils doivent se rendre dans d'autres unités ou services de l'hôpital, ceux-ci devraient en être informés.

4. Arrêt de l'isolement respiratoire dans les cas suspects de tuberculose
(tous les établissements)

4.1 On peut mettre un terme à l'isolement respiratoire si trois échantillons consécutifs d'expectorations sont négatifs au frottis (à moins qu'on soupçonne fortement une tuberculose ou une tuberculose résistante aux médicaments et qu'on attende toujours les résultats des cultures).

4.2 On peut mettre un terme à l'isolement si un autre diagnostic est posé (p. ex., cancer, pneumonie) et qu'une tuberculose évolutive concomitante est peu probable.

5. Arrêt de l'isolement respiratoire dans les cas de tuberculose confirmée
(tous les établissements)

Le degré et la durée de la contagiosité des patients après la mise en route d'une thérapie efficace demeurent incertains. On sait cependant qu'une thérapie efficace (c'est-à-dire l'administration d'au moins deux médicaments auxquels le bacille tuberculeux est sensible) réduira rapidement la toux et le nombre de bacilles vivants dans les expectorations. Les études réalisées dans le passé sur la durée de la contagiosité après que les patients ont commencé la thérapie présentaient des défauts de conception majeurs et avaient une puissance limitée. En outre, cette question n'a jamais été étudiée dans un milieu équivalent à un hôpital canadien, c'est-à-dire où un grand nombre de travailleurs sont réceptifs à l'infection parce qu'ils sont négatifs au TCT et que certains patients sont hautement réceptifs parce qu'ils sont atteints de troubles qui s'accompagnent d'un déficit immunitaire. Dans le cas des patients qui ont eu un frottis positif et qui reçoivent une thérapie efficace, il n'y a pas de données qui permettent de dire quand on peut transférer un patient d'une chambre d'isolement à une chambre dans une unité d'hospitalisation générale.

Les précautions d'isolement devraient être maintenues jusqu'à ce qu'on détermine que les patients ne sont plus contagieux. Plusieurs variables déterminent la durée de la période de contagiosité, dont le degré initial de

contagiosité, la compétence immunitaire de la personne, la durée de la chimiothérapie et la fidélité au traitement, et la présence ou l'absence d'une résistance aux médicaments. Les critères d'abandon des précautions d'isolement ne devraient pas être fondés sur une durée fixe (p. ex., 2 semaines) mais plutôt sur des signes d'une amélioration clinique et, si possible, bactériologique. Si la plupart des personnes présentent une amélioration bactériologique (p. ex., les frottis peuvent se négativer) après une chimiothérapie antituberculeuse adéquate d'une durée de 2 semaines, des cas de transmission de tuberculose multirésistante ont été signalés dans des établissements américains parce qu'on avait mis fin aux précautions d'isolement après une durée de traitement fixe de 2 semaines[1].

5.1 Si une tuberculose évolutive à frottis négatif et à culture positive est confirmée, les précautions respiratoires peuvent être abandonnées après une chimiothérapie efficace de 2 semaines s'il y a des signes cliniques d'amélioration[11]. (Le patient peut rentrer chez lui plus rapidement, mais pendant son séjour à l'hôpital, il devrait être isolé pendant les 2 premières semaines de traitement).

5.2 Si une tuberculose évolutive à frottis positif est confirmée, l'isolement respiratoire peut être interrompu lorsque trois frottis consécutifs d'échantillons prélevés des jours différents sont négatifs ET qu'il y a des signes cliniques d'amélioration ET qu'il y a lieu de croire que le patient a suivi fidèlement la chimiothérapie pendant une période minimale de 2 semaines[12].

5.3 Si un patient est atteint de tuberculose multirésistante, il faudrait maintenir l'isolement respiratoire pendant toute la durée du séjour à l'hôpital ou jusqu'à ce que trois cultures d'expectorations consécutives se révèlent négatives pour des mycobactéries.

5.4 Le port du masque est nécessaire pour les personnes atteintes d'une tuberculose contagieuse lorsqu'il s'agit de les transporter d'un établissement à un autre ou à l'intérieur d'un même établissement. Il faut éviter l'usage du transport public et le transport doit, autant que faire se peut, s'effectuer dans des véhicules bien ventilés.

Contrôles de génie climatique : ventilation

Des recommandations récentes visant à réduire le risque de transmission nosocomiale de la tuberculose prévoyaient des augmentations considérables de la ventilation, qui ont pour effet de diluer les particules infectieuses. Une augmentation du nombre de renouvellements d'air de un à six à l'heure accélérera de quatre à cinq fois l'élimination des particules infectieuses de la chambre. Mais toute augmentation au-delà de six renouvellements d'air à l'heure aura de moins en moins d'effet, et les augmentations supérieures à 12 à 15 renouvellements d'air à l'heure ne présenteront à peu près aucun avantage[13].

La mise en oeuvre des nouvelles normes de ventilation proposées est cependant une entreprise fort coûteuse[14]. Il y a d'abord les coûts inhérents à l'installation de canalisations pour les systèmes de distribution et de reprise d'air. Dans les vieux hôpitaux, cela peut exiger des travaux importants de démolition et de transformation. En outre, il faut améliorer les systèmes de ventilation en augmentant la capacité des ventilateurs et en installant d'énormes systèmes de filtration. Quant aux coûts récurrents, ils englobent les coûts de chauffage ou de refroidissement des volumes accrus d'air extérieur qui sont nécessaires de même que les coûts d'inspection et d'entretien des ventilateurs, des filtres et des canalisations. Cependant la publication intitulée : Systèmes de chauffage, de ventilation et de conditionnement d'air (CVCA) dans les établissements de soins de santé : exigences particulières, de l'Association canadienne de normalisation [CSA][15] définit les exigences en matière de ventilation pour diverses chambres et zones, y compris les chambres des patients, les salles d'opération, les unités de soins intensifs, les salles d'urgence et les autres salles de traitement, et les chambres d'isolement. Cette norme recommande un débit de neuf renouvellements d'air à l'heure pour les chambres d'isolement, de même que l'évacuation de l'air à l'extérieur de l'immeuble et une pression relative appropriée selon la technique d'isolement utilisée[16]. Les exigences relatives aux chambres d'isolement ne s'appliquent pas particulièrement à la tuberculose étant donné que des précautions d'isolement sont nécessaires pour toute une gamme d'autres maladies infectieuses (p. ex., infections par le virus varicelle-zona, rubéole). Les patients atteints de tuberculose devraient être isolés dans une chambre en pression négative par rapport au couloir, c'est-à-dire dans laquelle l'air circule du couloir vers la chambre.

6. Aires générales de l'hôpital
(tous les hôpitaux - services, salles d'urgence et couloirs)

6.1 Au moins deux renouvellements d'air à l'heure sont recommandés, ce qui équivaut à environ 50 pi^3 par minute par personne d'air extérieur, ou des concentrations de 600 ppm de CO_2 (comparativement aux concentrations extérieures de 350 à 400 ppm). Ces aires sont celles qui doivent être le mieux ventilées étant donné que c'est là que surviennent la grande majorité des épisodes d'exposition aux cas de tuberculose non diagnostiqués et de transmission de l'infection aux travailleurs de la santé.

7. Chambres d'isolement respiratoire
(tous les hôpitaux, à l'exception des établissements à faible risque qui ont des politiques de transfert des cas de tuberculose)

7.1 Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le nombre de renouvellements d'air à l'heure dans les chambres d'isolement. Jusqu'à ce qu'on dispose d'autres informations sur cette question, il est recommandé

de prévoir un minimum de neuf renouvellements d'air à l'heure pour les chambres ou les aires d'isolement nouvellement construites et au moins six renouvellements d'air à l'heure dans le cas des installations existantes. L'air devrait circuler du couloir vers la chambre. Le terme « pression négative » est inexact parce que, dans les faits, les chambres ne sont pas pressurisées, et le principe fondamental est la circulation de l'air vers l'intérieur. L'air de la chambre devrait être évacué vers l'extérieur. Si l'air est recirculé ou si l'air évacué pourrait être réentraîné à l'intérieur, il devrait être filtré au moyen d'un filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) avant d'être évacué à l'extérieur.

7.2 Les fenêtres devraient rester fermées en tout temps. Ouvrir les fenêtres pourrait entraîner une inversion de la circulation de l'air, effet qui peut varier selon la direction du vent et les différences de températures entre l'intérieur et l'extérieur.

7.3 Il faudrait vérifier les renouvellements d'air de même que la direction de la circulation de l'air au moins tous les 6 mois. La direction de l'écoulement de l'air devrait être vérifiée au moyen de tubes fumigènes placés sur le sol aux quatre coins de la pièce.

7.4 Le nombre de chambres d'isolement respiratoire dans les hôpitaux à risque modéré à élevé devrait être déterminé par le nombre de cas suspects de tuberculose évolutive qui doivent faire l'objet d'un isolement respiratoire chaque année. Dans les régions où ces cas sont peu nombreux, le nombre de chambres d'isolement dans la région devrait être établi par les autorités régionales, et les ressources nécessaires devraient être mises à la disposition de l'hôpital qui aura ces chambres d'isolement et recevra tous les patients atteints de tuberculose évolutive.

8. Activités à haut risque : induction des expectorations et administration d'un aérosol de pentamidine
(tous les hôpitaux)

8.1 La ventilation devrait prévoir au moins 15 renouvellements d'air à l'heure.

8.2 L'air devrait s'écouler vers l'intérieur de la chambre (ce qu'on appelle « pression négative »).

8.3 L'air devrait être évacué à l'extérieur ou filtré au moyen d'un filtre HEPA.

8.4 Les pièces plus petites sont mieux adaptées et plus pratiques. Idéalement, il faudrait utiliser des « cabines » spécialement construites à cette fin qui sont disponibles sur le marché.

9. Activités à haut risque : bronchoscopie et autopsie
(hôpitaux à risque modéré à élevé)

Les salles où se déroulent ces activités sont généralement beaucoup plus grandes, de sorte qu'il est difficile de maintenir une ventilation optimale avec un écoulement d'air vers l'intérieur. Cependant, dans les hôpitaux qui accueillent régulièrement des patients atteints de tuberculose, le risque accru de transmission lié à ces activités justifie qu'on engage les dépenses importantes nécessaires pour satisfaire aux conditions suivantes :

9.1 Il devrait y avoir au moins 15 renouvellements d'air à l'heure.

9.2 L'air devrait s'écouler vers l'intérieur de ces salles.

9.3 L'air devrait être évacué vers l'extérieur ou filtré au moyen d'un filtre HEPA.

10. Zones à haut risque : laboratoires de tuberculose et de pathologie
(voir le chapitre II-A).

Contrôles de génie climatique : rayons ultraviolets

Les rayons ultraviolets ont une activité germicide excellente contre *M. tuberculosis* et peuvent réduire les concentrations de gouttelettes infectieuses dans la même mesure qu'une ventilation prévoyant 20 renouvellements d'air à l'heure[14]. Néanmoins, les rayons ultraviolets demeurent une modalité controversée en raison des risques de cancer de la peau et de lésions oculaires. Mais avec les nouveaux dispositifs d'éclairage ultraviolets, ce risque est essentiellement nul. Pour ce qui est des lésions oculaires, il est possible d'éviter ces complications par une installation correcte de ces dispositifs ainsi que par des inspections et un entretien réguliers. À l'heure actuelle, les rayons ultraviolets sont sous-utilisés dans la lutte anti-infectieuse.

11. Activités à haut risque
(hôpitaux à risque modéré à élevé)

11.1 Les dispositifs à rayons ultraviolets sont recommandés dans les salles de bronchoscopie et d'autopsie, en particulier si la ventilation est inadéquate et ne peut être modernisée pour satisfaire aux normes.

11.2 On peut envisager d'utiliser les dispositifs à rayons ultraviolets dans les endroits où il est impossible de prévoir l'exposition, par exemple dans les salles d'urgence des hôpitaux à risque modéré à élevé.

11.3 Si l'on a recours à des dispositifs à rayons ultraviolets, ceux-ci devraient être installés au-dessus de la tête et être munis de déflecteurs pour empêcher le contact avec les yeux.

11.4 Les dispositifs devraient être inspectés tous les 6 mois.

Protection respiratoire personnelle : masques

Les masques chirurgicaux usuels permettent de prévenir la contamination des plaies par les grosses gouttelettes exhalées. Ils ont cependant une efficacité inférieure à 50 % pour ce qui est de filtrer les noyaux de gouttelettes (de 1 à 5 microns) contenant le bacille tuberculeux qui peuvent être inhalés et atteindre les alvéoles pulmonaires. Aussi, recommande-t-on maintenant que les masques filtrent 95 % des particules dont la taille est égale ou supérieure à 1 micron et aient une étanchéité d'au moins 90 %[5,6]. Le degré d'étanchéité est important parce que s'il permet des fuites importantes, le masque le plus efficace devient parfaitement inutile (p. ex., un masque efficace à 95 % qui est étanche à 90 % offrira une protection bien supérieure à celle d'un masque efficace à 99,9 % (HEPA) qui est étanche à 80 %)[17].

12. Port du masque
(tous les hôpitaux)

12.1 Pour la protection contre la tuberculose, il faudrait utiliser des masques qui offrent une efficacité de 95 % pour ce qui est de filtrer des particules de 1 micron ou plus et sont étanches à 90 %.

12.2 Il faudrait apprendre aux travailleurs à utiliser correctement les masques (afin de réduire les fuites) et les sensibiliser à l'importance du port du masque.

12.3 Dans les hôpitaux à faible risque, y compris ceux qui transfèrent les patients atteints de tuberculose, le personnel doit avoir accès à des masques pour la tuberculose lorsque survient un cas de tuberculose présumée ou confirmée. Le personnel devrait pouvoir utiliser ces masques même en attendant le transfert du patient à un autre établissement.

12.4 Ces masques devraient être portés par les travailleurs qui sont appelés à transporter les cas présumés ou confirmés de tuberculose, p. ex., les ambulanciers.

Mesures de protection individuelle : dépistage tuberculinique et traitement de l'infection

On ne saurait trop insister sur l'importance de faire subir un test cutané à la tuberculine (TCT) de référence à tous les travailleurs de la santé potentiellement exposés dans tous les hôpitaux. Au moment de l'embauche, de nombreux travailleurs peuvent avoir une réaction positive au test à la tuberculine en raison d'une exposition non professionnelle antérieure survenue dans leur milieu de vie (ce qui est relativement rare) ou parce qu'ils sont nés à l'étranger et qu'ils ont été exposés durant leur enfance ou leur adolescence avant d'immigrer au Canada. En outre, un grand nombre de travailleurs, et surtout ceux qui sont nés à l'étranger, peuvent avoir déjà reçu le vaccin BCG. Dans les

enquêtes réalisées au Canada, entre 10 % et 20 % des travailleurs de la santé avaient un résultat positif au TCT lors de l'embauche[10]. Un effet de rappel a été documenté chez entre 3 % et 10 % des travailleurs de la santé et est attribuable à une exposition antérieure à la tuberculose (p. ex., naissance à l'étranger), à une vaccination par le BCG ou à une exposition à des mycobactéries non tuberculeuses (voir le chapitre II-I). On peut diagnostiquer par erreur un virage de la réaction tuberculinique dans ces cas si l'on a pas recours au test initial en deux étapes.

13. Épreuves de référence
(tous les établissements)

13.1 À l'embauche, tous les employés doivent subir un test à la tuberculine en deux étapes (voir le chapitre II-C), à moins qu'ils n'aient eu une réaction positive documentée à un test antérieur à la tuberculine. Si l'on retient les résultats de tests antérieurs, il faut les consigner dans le dossier médical de l'employé.

13.2 Tous les employés qui ont une induration de 10 mm et plus au premier ou au second test doivent être considérés comme tuberculino-positifs et ne devraient pas subir d'autres épreuves tuberculiniques. Il faut plutôt leur faire subir une radiographie pulmonaire ainsi qu'une évaluation médicale et l'on peut envisager une chimioprophylaxie à l'INH (voir le chapitre II-E).

13.3 Les travailleurs dont la réaction tuberculinique est inférieure à 10 mm aux deux tests devraient être considérés comme tuberculino-négatifs.

14. Test cutané à la tuberculine après une exposition non protégée à la tuberculose
(tous les établissements)

On doit considérer qu'il y a un risque d'infection chez tout travailleur de la santé non protégé qui est exposé à un patient chez qui un diagnostic de tuberculose contagieuse est confirmé par la suite. Ce type de situation peut se présenter lorsque le travailleur ne portait pas de masque, que la tuberculose n'était pas encore diagnostiquée ou que le patient n'était pas en isolement respiratoire ou ne recevait pas de traitement antituberculeux.

14.1 Dans le cas de travailleurs tuberculino-négatifs, un TCT doit être pratiqué immédiatement et, s'il est négatif, répété de 8 à 12 semaines plus tard. Si le test à la tuberculine est devenu positif, on doit considérer qu'il y a eu un virage de la réaction tuberculinique et faire subir au travailleur une radiographie pulmonaire et une évaluation médicale et envisager une chimioprophylaxie à l'INH (voir les chapitres II-C et II-E).

14.2 Si le travailleur était déjà tuberculino-positif, on ne doit pas pratiquer un TCT mais lui faire subir une radiographie pulmonaire 3 mois après le contact ou plus tôt si des symptômes se manifestent; dans ce cas, on doit obtenir un échantillon d'expectorations et réaliser un frottis pour déterminer la présence de BAAR.

15. Dépistage périodique

(personnel affecté à des activités cliniques dans les hôpitaux à risque modéré à élevé et à des activités à risque élevé dans tous les hôpitaux)

15.1 Il est recommandé de faire subir un TCT annuel à tous les travailleurs de la santé qui s'adonnent à des activités à risque modéré dans des hôpitaux à risque modéré à élevé et aux travailleurs affectés à des activités à risque élevé dans tous les hôpitaux.

15.2 Lorsque des travailleurs ont une réaction positive au TCT, il faut considérer qu'il y a eu un virage de la réaction tuberculinique et leur faire subir une radiographie pulmonaire ainsi qu'une évaluation médicale et l'on peut envisager une chimioprophylaxie à l'INH (voir les chapitres II-C et II-E).

16. Vaccination par le BCG

(hôpitaux à risque modéré à élevé)

La vaccination par le BCG est un sujet très controversé. L'efficacité du BCG a varié de 0 % à plus de 80 % dans le cadre de divers essais comparatifs randomisés, mais une méta-analyse de ces essais a conclu que l'efficacité globale est légèrement supérieure à 50 % pour la tuberculose pulmonaire et encore plus élevée dans le cas des formes plus graves de tuberculose, comme la miliaire et la méningite tuberculeuse[18]. En revanche, dans plusieurs études, les programmes de dépistage au moyen du TCT qui prévoyaient l'administration d'INH aux personnes tuberculino-positives affichaient une efficacité globale inférieure à 20 % en raison d'une mauvaise observance des recommandations relatives au dépistage et au traitement[19]. La vaccination par le BCG, lorsqu'elle est administrée à l'âge adulte, rendra impossible l'interprétation des tests tuberculiniques subséquents. Aussi, les programmes des hôpitaux doivent-ils soit mettre l'accent sur l'exécution correcte des tests tuberculiniques assortie d'un suivi étroit pour faire en sorte que les employés chez qui se produit un virage de la réaction tuberculinique fassent l'objet d'une évaluation et d'un traitement appropriés, soit choisir d'administrer le BCG à tous leurs employés. On ne peut pas recourir à la vaccination par le BCG et compter pouvoir utiliser les tests à la tuberculine par la suite.

16.1 On doit envisager la vaccination par le BCG pour tous les travailleurs qui ont des activités à risque modéré à élevé dans des hôpitaux à risque modéré à élevé et aux travailleurs qui sont affectés à des

activités à risque élevé dans des hôpitaux à faible risque – où l'on ne fait pas subir des tests à la tuberculine annuels à ces travailleurs.

16.2 La vaccination par le BCG devrait être sérieusement envisagée pour les travailleurs tuberculino-négatifs qui risquent d'être exposés à des patients atteints de tuberculose multirésistante.

Établissements de soins de longue durée

Les établissements de soins de longue durée englobent les foyers pour personnes âgées, les centres d'accueil, les centres de soins de longue durée, les maisons de retraite et les autres centres d'hébergement.

Les employés devraient subir un TCT en deux étapes avant l'embauche. Le recours au dépistage périodique systématique dépendra de la prévalence de l'infection et du virage des réactions tuberculiniques. En général, on peut mettre un terme au programme de dépistage systématique si la prévalence de l'infection est inférieure à 5 % et le taux annuel de virage du TCT est inférieur à 0,5 % parmi le personnel.

Les employés qui sont tuberculino-positifs doivent signaler sans tarder tout symptôme évocateur de la tuberculose, comme une toux, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids.

Les résidents devraient subir une radiographie pulmonaire lors de leur acceptation par l'établissement de même qu'un TCT. Il n'est pas habituellement recommandé de faire subir des tests en série aux résidents. Les employés et les résidents qui ont obtenu un résultat négatif ne devraient subir un nouveau test que s'ils ont potentiellement été exposés à des cas de tuberculose évolutive (voir le chapitre III-B).

Références

1. Menzies RI, Fanning A, Yuan L, et coll. *Tuberculosis among health care workers.* N Engl J Med 1995;332:92-8.

2. Holton D, Paton S, Gibson H, et coll. *Status of tuberculosis infection control programs in Canadian acute care hospitals, 1989-1993 -Part 1.* Can J Infect Dis 1997;8(4):188-94.

3. Holton D, Paton S, Gibson H, et coll. *Comparison of tuberculosis infection control programs in Canadian hospitals categorized by size and risk of exposure to TB patients, 1989-1993 - Part 2.* Can J Infect Dis 1997;8(4):195-201.

4. Sepkowitz K. *Tuberculosis and the health care worker: A historical perspective.* Ann Intern Med 1994;120:71-9.

5. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations and Reports. Guidelines for preventing the transmission of* ***Mycobacterium tuberculosis*** *in health-care facilities.* MMWR 1994;43(No.RR):13.

6. Santé Canada. *Lignes directrices pour la lutte antituberculeuse dans les établissements de soins et autres établissements au Canada*. RMTC 1996;suppl.22S1:1-50.

7. Riley RL. *Airborne infection: strategies for interrupting transmission*. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991;66.

8. Catanzaro A. *Nosocomial tuberculosis*. Am Rev Resp Dis 1982;125:559-62.

9. Riley R, Mills C, Nyka W, et coll. *Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward*. Am J Hyg 1959;70:185-96.

10. Menzies D, Fanning A, Yuan L, et coll and The Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of Tuberculosis. *Tuberculosis in health care workers: a multicentre Canadian prevalence survey: preliminary results*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2(9):S98-S102.

11. Grindulis H, Baynham M, Scott P, et coll. *Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth*. Arch Dis Child 1984;59:614-9.

12. Menzies D. *Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(8):582-6.

13. Nardell EA, Keegan J, Cheney SA, et coll. *Airborne infection: theoretical limits of protection achievable by building ventilation*. Am Rev Resp Dis 1991;144(2):302-6.

14. Nardell EA. *Fans, filters, or rays? Pros and cons of the current environmental tuberculosis control technologies*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:681-5.

15. Association canadienne de normalisation. *Systèmes de chauffage, de ventilation et de conditionnement d'air (CVCA) dans les établissements de soins de santé : exigences particulières : une norme nationale pour le Canada*. Ottawa, 1991.

16. Hankins C, Gendron S. *Early indications of declining HIV incidence among Montreal needle exchange attenders*. [Résumé] Proceedings of XI International Conference on AIDS, Vancouver 1996;36.

17. Jarvis WR, Bolyard EA, Bozzi CJ, et coll. *Respirators, recommendations, and regulations: the controversy surrounding protection of health care workers from tuberculosis*. Ann Intern Med 1995;122(2):142-6.

18. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et coll. *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature*. JAMA 1994;271(9):698-702.

19. Adhikari N, Menzies R. *Community-based tuberculin screening in Montreal: A cost-outcome description*. Am J Public Health 1995;85(6):786-90.

Chapitre III-E

La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin

Introduction

Le BCG (bacille de Calmette-Guérin) est un vaccin vivant atténué dérivé de *M. bovis* qui a été utilisé pour la première fois en 1921. Il existe de nombreuses souches différentes et, selon des données récentes, le repiquage répété de l'organisme a fait en sorte que les souches actuelles sont moins immunogènes qu'autrefois[1]. Le bacille fait partie du complexe *M. tuberculosis* et c'est pourquoi il donnera un résultat positif aux épreuves faisant appel aux sondes couramment utilisées pour identifier *M. tuberculosis*. De nombreux pays ont cessé d'utiliser le BCG et, en Amérique du Nord, son usage est limité à certains groupes particuliers qui affichent encore des taux élevés de tuberculose.

L'efficacité du BCG a fait l'objet de maints débats au fil des ans malgré le fait que trois milliards de doses aient été administrées. Les résultats des études sont contradictoires : certaines indiquent une absence totale de protection alors que d'autres font état d'une protection de l'ordre de 80 %. Les auteurs de deux méta-analyses ont tenté d'arriver à une estimation sommaire de l'efficacité du BCG. Ils ont tous deux conclu que le vaccin conférait une excellente protection contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire, protection qui atteignait 86 % dans un essai clinique[2]. Les essais cliniques et les études cas-témoins ont permis de conclure que le BCG offrait une protection globale de 51 % et une protection de 50 % contre la tuberculose pulmonaire[3]. La protection conférée par le vaccin est durable et a été démontrée presque 20 ans après la vaccination[4].

Administration

Le vaccin BCG est une culture lyophilisée de bacilles vivants pour injection intradermique. Il faut se conformer rigoureusement aux instructions du

fabricant quant à l'administration. La dose à administrer aux nouveau-nés est la moitié de la dose usuelle, soit 0,05 mL plutôt que 0,1 mL. Le vaccin craint la chaleur et la lumière solaire directe et doit être conservé conformément aux directives du fabricant (ordinairement à une température inférieure à 5 °C). Le vaccin cryodesséché reconstitué doit être utilisé en moins de 4 à 8 heures, selon les instructions du fabricant. Il est difficile d'interpréter les résultats de l'épreuve de Mantoux chez les personnes vaccinées, mais certains paramètres discutés au chapitre II-C aideront à interpréter la réaction. La persistance de la positivité au test cutané n'est pas corrélé à la protection continue[5].

Usage recommandé

À l'heure actuelle, seuls les nouveau-nés des Premières Nations, en particulier ceux qui vivent dans des réserves, se voient offrir systématiquement le BCG. La Direction générale des services médicaux exige le consentement écrit d'un parent ou d'un tuteur avant d'administrer le BCG. La revaccination n'est pas recommandée, non plus qu'un test cutané après la vaccination, pour confirmer le virage de la réaction tuberculinique. Les autres groupes pour qui la vaccination pourrait être envisagée englobent :

1. Les personnes qui sont constamment exposées à des cas de tuberculose non traités ou traités de façon inadéquate, en particulier les enfants de familles dans lesquelles il y a de lourds antécédents de tuberculose.
2. Les communautés ou groupes de personnes où l'on observe des taux élevés de nouvelles infections (taux annuel d'infection > 1 %), pour lesquels d'autres mesures de protection se sont révélées inefficaces.
3. Les travailleurs de la santé qui pourraient être à risque élevé d'exposition à des formes contagieuses non reconnues de tuberculose ou qui manipulent des cultures de laboratoire contenant des bacilles de Koch, ou qui sont exposés à la tuberculose multirésistante, mais il faut rappeler que l'efficacité de la vaccination chez les adultes est moins certaine[6].
4. Les nouveau-nés dont la mère est atteinte de tuberculose contagieuse. Le BCG peut aussi être administré trois mois après le début de la prophylaxie à l'INH, quand la mère a cessé d'être contagieuse, si l'enfant est toujours tuberculino-négatif.
5. Les voyageurs qui se rendent dans des pays où la prévalence de la tuberculose est élevée. Un test cutané à la tuberculine (TCT) est recommandé avant le départ sauf pour les personnes qui ont déjà eu un test cutané positif antérieur. Les personnes dont le test tuberculinique est négatif qui prévoient vivre pendant une période de plus de 12 mois dans un pays où la tuberculose est endémique peuvent également subir un TCT chaque année et 3 mois après leur retour au pays; il y aurait lieu d'envisager une chimioprophylaxie en cas de virage de la réaction tuberculinique. Parmi les facteurs qui pourraient militer en faveur de la vaccination par le BCG, on peut mentionner la

difficulté d'accéder à des services médicaux pour subir un TCT, le refus de prendre de l'INH ou des contre-indications à l'usage de ce médicament, comme une maladie hépatique ou une intolérance à l'INH. Rappelons encore une fois que la valeur du BCG chez les adultes n'est pas démontrée.

Les voyageurs qui souffrent de troubles pouvant être associés à un risque accru de tuberculose, en particulier l'infection par le VIH, devraient discuter sérieusement des risques que représente un voyage dans une région où la prévalence de la tuberculose est élevée et déterminer les mesures préventives les plus appropriées.

POINTS CLÉS :

- Le BCG est un vaccin vivant atténué dérivé de *M. bovis* qui est administré par injection intradermique. L'efficacité globale est estimée à 50 %. **Niveau I**
- Le BCG offre une protection importante contre la tuberculose miliaire et la méningite tuberculeuse. **Niveau II**
- L'effet protecteur est durable. **Niveau II**
- Actuellement, le BCG est offert aux nouveau-nés des Premières Nations vivant dans les réserves.

Réactions indésirables

Étant donné qu'il n'y a aucune obligation de déclarer les complications associées au BCG, leur fréquence pourrait bien être sous-estimée. Une papule indurée apparaît dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'injection intradermique du BCG. Puis, après 6 à 8 semaines, on peut voir apparaître une pustule ou une ulcération superficielle qui guérit après 3 mois et laisse une cicatrice de 4 à 8 mm au site de la vaccination. Une adénopathie régionale en l'absence d'érythème ou de vésicule devrait être considérée comme une réaction prévisible au vaccin[7].

Réactions locales

La majorité de ces réactions se produisent dans les 5 mois qui suivent la vaccination et se manifestent sous forme d'une ulcération prolongée de la peau, d'une adénite suppurante et d'un abcès localisé. Selon une étude européenne, le risque d'adénite serait de 0,387/1 000 chez les nourrissons (< 1 an) et de 0,025/1 000 chez les jeunes de 1 à 20 ans[7]. Les facteurs qui contribuent à l'apparition d'une adénite régionale englobent la souche vaccinale utilisée, le nombre total de bacilles viables et non viables dans la préparation vaccinale et la dose de BCG administrée. L'âge de la personne vaccinée est également un facteur important[7].

Le fait de réduire la dose administrée aux nouveau-nés à 0,025 mL réduit encore davantage l'incidence des réactions indésirables et entraîne quand même un virage de la réaction tuberculinique chez un pourcentage élevé de

vaccinés, ce qui porte à croire que la réduction de la dose n'a peut-être pas d'effet négatif sur l'efficacité du vaccin[8].

Les opinions sont partagées en ce qui a trait au traitement de l'adénite suppurante. L'OMS a recommandé le drainage chirurgical et l'instillation directe d'un agent antituberculeux dans le cas d'une adhérence ou d'une fistule des ganglions lymphatiques, mais encore une fois il n'y a pas de données pour étayer cette recommandation[9]. L'administration d'antituberculeux par voie générale semble inefficace[10].

Réactions généralisées

L'ostéite se produit seulement si le BCG est administré dans la région fessière ou dans la cuisse et a été observée surtout dans les pays scandinaves, peut-être à cause de la souche vaccinale utilisée. Parmi les réactions plus rares, on peut mentionner la fièvre, la conjonctivite, l'iritis et l'érythème multiforme.

La complication la plus grave de la vaccination par le BCG est une infection généralisée qui est habituellement mortelle. Trois décès liés à l'immunisation ont été signalés au Canada, tous des nouveau-nés d'origine autochtone qui présentaient un syndrome d'immunodéficience[11]. C'est pourquoi on est en voie de réexaminer l'usage du BCG chez les enfants habitant les réserves. Les résultats initiaux d'une analyse de décision portent toujours à croire que les avantages l'emportent sur les risques. Les vaccinateurs devraient donc déterminer l'existence d'antécédents familiaux évocateurs d'un déficit immunitaire congénital et de l'existence de tout facteur de risque d'une infection à VIH avant d'administrer le vaccin. Le dépistage systématique de l'infection à VIH pendant la grossesse, comme cela est recommandé, aiderait les vaccinateurs à éviter l'administration du BCG aux enfants à risque.

La plupart des cas d'infection disséminée due au BCG surviennent dans les six mois qui suivent la vaccination, bien que des périodes de latence prolongées aient déjà été signalées[12].

POINTS CLÉS :

- Une papule indurée suivie d'une pustule ou d'un ulcère superficiel fait son apparition de 6 à 8 semaines suivant la vaccination.
- Une adénite régionale devrait être considérée comme une réaction prévisible au vaccin et se produit de 5 à 10 fois plus souvent chez les nouveau-nés que chez les enfants d'âge préscolaire ou scolaire. **Niveau III**
- Le traitement par voie générale de l'adénite suppurante sera probablement inefficace. **Niveau I**
- Les vaccinateurs qui administrent le BCG devraient s'enquérir des antécédents familiaux évocateurs d'un déficit immunitaire congénital ou des facteurs de risque de VIH avant d'administrer le vaccin.

Contre-indications de la vaccination par le BCG

1. Toute personne atteinte d'un trouble qui entraîne un déficit de l'immunité cellulaire, qu'il soit congénital ou acquis, en particulier les personnes infectées par le VIH.
2. Les grands brûlés.
3. Les patients qui présentent des lésions étendues évolutives de la peau.

Chez les femmes enceintes, il est préférable de reporter la vaccination jusqu'après l'accouchement bien qu'on n'ait observé aucun effet indésirable sur le foetus.

Le vaccin BCG n'assurant pas une protection complète et durable, on ne doit pas tenir compte des antécédents de BCG lorsqu'on envisage un diagnostic de tuberculose.

Autres usages de la vaccination

L'instillation intravésicale du BCG a été utilisée pour le traitement du carcinome transitionnel de la vessie, qui est la forme la plus répandue de cancer de la vessie. Cette forme d'immunothérapie a été associée à des effets secondaires généralisés, y compris la pneumonite et la propagation miliaire de l'organisme qui peut être fatale. Ces effets se manifestent chez les patients immunocompétents et répondent à la thérapie antituberculeuse classique, sauf que l'organisme est toujours résistant au pyrazinamide[13].

Remerciements

L'auteur désire transmettre ses remerciements au Dr Kue Yeung pour son examen du manuscrit.

Références

1. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et coll. *Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray*. Science 1999;284:1520-3.
2. Rodrigues LC, Diwan PK, Wheeler JG. *Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis*. Int J Epidemiol 1993;22:1154-8.
3. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et coll. *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature*. JAMA 1994;271:698-702.
4. Comstock GW. *Field trials of tuberculosis vaccines: How could we have done them better?* Controlled Clin Trials 1994;15:247-76.

5. al-Kassini FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, et coll. *Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction?* Am J Respir Crit Care Med 1995 Nov;152 (5 PT 1):1575-8.

6. Tripathy SP. *Fifteen year follow-up of the Indian BCG prevention trial.* In: International Union Against Tuberculosis, ed. *Proceedings of the XXVIth IUAT World Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Professional Postgraduate Services International. 1987:67-72.

7. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et coll. *Second IUALTD study on complications induced by intradermal BCG vaccination*. Bull Int U Tubercle Lung Disease 1988;63:47-59.

8. Belcourt JP. *Experiments in dosage requirements of intradermal BCG for infants.* International Symposium on BCG Vaccine, Frankfurt (Main), 1970. *Symp Series Immunobiol Standard* 1971;17:85-8.

9. Organisation mondiale de la Santé. *BCG Vaccination of the newborn. Rationale and guidelines for country programs*. WHO/TB/86.147. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1986.

10. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, et coll. *Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination?* Am J Dis Child 1987;141 (11):1213-4.

11. *Infection disséminée par le bacille Calmette-Guérin : trois cas récents au Canada*. RMTC 1998;24-9:69-74.

12. McKay A, Alcorn MJ, McLeod IM, et coll. *Fatal disseminated BCG infection in an 18 year old boy*. Lancet 1980;2:1332-4.

13. McParland DJ, Cotton DJ, Kemp S, et coll. *Miliary* ***Mycobacterium bovis*** *induced by intravesical Bacille Calmette-Guérin immunotherapy*. Am Rev Resp Dis 1992;146:1330-3.

Annexe A

Lignes directrices nationales pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance pour la tuberculose après leur arrivée au Canada

Ces lignes directrices remplacent toutes les versions antérieures, y compris la plus récente publiée en 1992[1].

Processus d'immigration donnant lieu à l'orientation en vue de la surveillance médicale

À leur arrivée au Canada, tous les immigrants et réfugiés ainsi que certains visiteurs doivent subir un examen médical de l'immigration (EMI) qui a pour but de discerner les demandeurs qui pourraient représenter un risque pour la santé ou la sécurité publiques ou encore un fardeau excessif pour les services sociaux ou les services de santé du Canada.

Deux types de visiteurs doivent subir un examen médical :

- les visiteurs qui ont vécu dans un pays désigné pendant 6 mois consécutifs ou plus au cours de l'année précédant la date de la demande d'autorisation de séjour au Canada et qui ont l'intention de demeurer au Canada pendant au moins 6 mois; et
- les visiteurs qui ont l'intention d'occuper un emploi dans lequel la protection de la santé publique est essentielle (p. ex., enseignant ou médecin), quel que soit leur pays d'origine et la durée prévue de leur séjour au Canada.

C'est Santé Canada qui détermine si un pays est désigné en se fondant sur les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé du taux d'incidence de la tuberculose dans ce pays.

L'EMI consiste en une étude des antécédents médicaux, un examen physique et trois analyses de routine selon l'âge de la personne : analyse d'urine (pour les demandeurs ≥ 5 ans), une radiographie pulmonaire (à ≥ 11 ans) et une sérologie de la syphilis (à ≥ 15 ans). D'autres analyses peuvent être exigées en présence de signes d'une affection importante.

Personnes subissant un EMI à l'étranger

Les personnes chez qui l'on diagnostique une tuberculose-maladie à l'étranger se voient refuser l'entrée au Canada jusqu'à ce qu'elles aient terminé un traitement d'une durée satisfaisante et subi une nouvelle évaluation. Les personnes qui ont une tuberculose-infection ou des antécédents de tuberculose doivent se soumettre à une surveillance médicale comme condition d'entrée. Ces immigrants sont ensuite tenus de se présenter, dans les 30 jours suivant leur arrivée, à un service de santé publique dans la province ou le territoire de destination.

Personnes subissant un EMI au Canada

Ce groupe englobe les personnes qui font une demande d'immigration après leur arrivée au Canada et celles qui changent de statut (p. ex., prolongation de séjour au-delà de 6 mois chez un visiteur) et demandeurs du statut de réfugié. Les personnes chez qui l'on diagnostique une tuberculose-maladie au Canada sont adressées au service de santé publique provincial ou territorial compétent et doivent subir un traitement approprié. Quant à celles qui ont une tuberculose-infection ou des antécédents de tuberculose, elles doivent faire l'objet d'une surveillance médicale et se présenter à un service de santé publique dans la province ou le territoire de résidence.

Les personnes qui sont obligées de faire l'objet d'une surveillance médicale doivent signer un engagement à cet effet (formule IMM 535). Lors de l'arrivée au Canada, les agents d'immigration au point d'entrée notent l'adresse de résidence au Canada inscrite sur la formule IMM 535; réitèrent l'obligation de se présenter à un service provincial ou territorial de santé publique dans les 30 jours (les conditions d'octroi de l'autorisation de séjour sont appliquées) et fournissent à la personne une liste de numéros de téléphone des services provinciaux et territoriaux de santé publique.

Pour faciliter l'évaluation de la personne placée sous surveillance médicale, l'autorité responsable peut demander une copie de son dossier médical et de ses radiographies pulmonaires au bureau médical approprié de Citoyenneté et Immigration Canada (CIC) (à l'étranger ou au Canada).

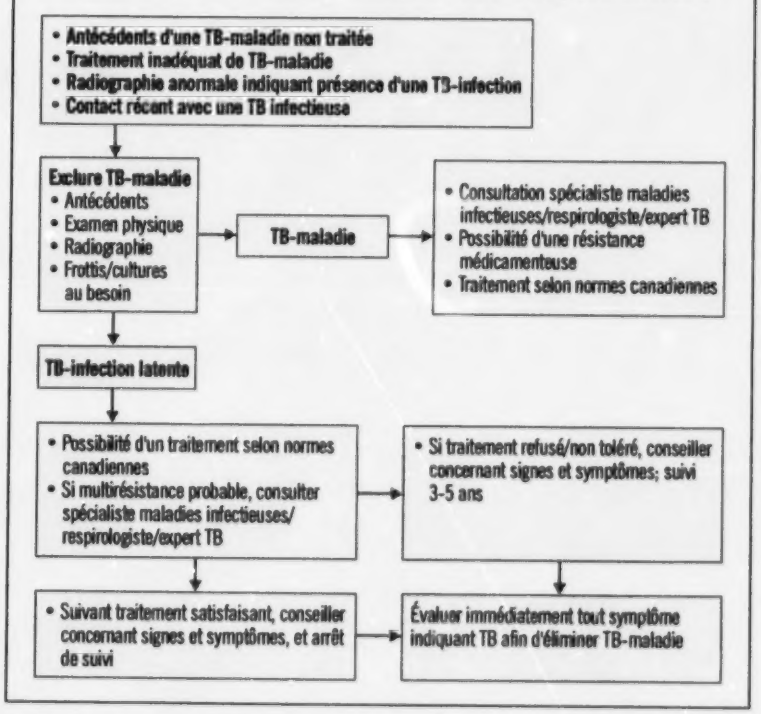
Lorsqu'elle s'est conformée à l'exigence de se soumettre à une surveillance médicale, la personne doit fournir une attestation du service de santé publique qui a

effectué la surveillance à n'importe quel bureau de CIC au Canada afin de faire éliminer cette exigence des conditions d'octroi de l'autorisation de séjour.

Lignes directrices pour l'examen et la suivi des personnes qui doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour la tuberculose

Les nouveaux arrivants au Canada ont pu être adressés par CIC aux services de santé publique pour faire l'objet d'une surveillance médicale parce qu'ils ont des antécédents de tuberculose ou des anomalies sur les radiographies pulmonaires qui sont évocatrices d'une tuberculose-infection. Après leur arrivée au Canada, ces personnes sont tenues de se présenter au service local de santé publique qui déterminera si elles sont ou non atteintes d'une tuberculose-maladie et établira un plan de soins approprié qui pourrait englober le traitement d'une tuberculose-infection (voir figure 1).

Figure 1
Suivi des nouveaux immigrants pour déceler la présence d'une tuberculose-maladie ou tuberculose-infection



Toutes les personnes adressées aux services de santé publique pour faire l'objet d'une surveillance médicale devraient subir au moins une évaluation médicale complète effectuée par, ou en collaboration avec, un médecin qui possède de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose. Les documents et les radiographies se rapportant à l'examen médical de l'immigration, qui sont accessibles par l'entremise de CIC ou des ambassades à l'étranger, peuvent faciliter l'évaluation de la personne en sol canadien et établir la raison de l'orientation vers les services de santé. Les éléments importants de cette évaluation médicale initiale englobent :

1. Un relevé complet des antécédents médicaux, y compris le point de vue de la santé publique. Les questions à aborder englobent :

   a. Les raisons de la demande de surveillance médicale.

   b. Des renseignements démographiques (p. ex., date de naissance, sexe, pays natal, dernier pays de résidence)

   c. Antécédents de tuberculose

      Si oui,

      Données cliniques : Quand l'épisode de tuberculose est-il survenu¢ S'agissait-t-il de tuberculose de l'appareil respiratoire ou non¢ Comment a-t-elle été traitée ¢ Où a-t-elle été traitée¢ Le traitement a-t-il été poursuivi jusqu'à la fin¢

      Données de laboratoire : Le diagnostic de tuberculose a-t-il été confirmé en laboratoire¢ A-t-on documenté une réponse bactériologique au traitement¢ Y a-t-il des antécédents de tuberculose résistante aux médicaments¢ S'il y a des antécédents de tuberculose de l'appareil respiratoire, est-il possible d'avoir accès aux radiographies pulmonaires de l'immigration¢ A-t-on documenté la réponse radiologique au traitement¢ A-t-on pu démontrer que les anomalies radiologiques sont stables¢

      Si non,

      Données de laboratoire : Les services d'immigration ont-ils transmis une radiographie pulmonaire anormale ou un résultat positif d'un test tuberculinique (quelle est la taille de la réaction et quand et où le test a-t-il été pratiqué)¢

   d. Antécédents familiaux de tuberculose ou contact récent avec un cas de tuberculose respiratoire. Si oui, y a-t-il de la documentation à cet effet¢

   e. Antécédents médicaux personnels (avec une recherche des symptômes spécifiques de la tuberculose [p. ex., toux, perte de poids, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, hémoptysie], noter toute comorbidité, les médicaments prescrits actuellement).

II. Examen physique ciblé, en fonction des antécédents et des données de laboratoire disponibles.

III. Investigations

a. Radiographie pulmonaire

b. Prélèvement d'échantillons d'expectorations pour la recherche de mycobactéries au moyen de frottis et de cultures (de préférence trois échantillons; au besoin, l'expectoration peut être provoquée dans des conditions d'isolement respiratoire appropriées, ou le liquide obtenu par tubage gastrique au premier réveil le matin) en présence d'antécédents de tuberculose respiratoire, de signes d'une tuberculose ancienne guérie sur les radiographies pulmonaires ou de symptômes évocateurs de la tuberculose

c. Test cutané à la tuberculine en l'absence de résultats documentés

d. Radiographies supplémentaires selon les résultats de l'anamnèse et de l'examen physique.

Selon les résultats de cette évaluation médicale initiale, le médecin devrait recommander un suivi. Les immigrants et les réfugiés qui présentent une tuberculose-infection risquent fortement de développer une tuberculose-maladie au cours des 5 premières années qui suivent leur arrivée au pays[2,3,4]. La durée du suivi des personnes qui doivent faire l'objet d'une surveillance médicale peut atteindre de 3 à 5 ans, selon le risque de rechute ou de réactivation, en particulier avec une souche résistante aux médicaments, et selon que le patient accepte ou tolère le traitement de la tuberculose-infection. Il n'est pas rare de voir des personnes qui font l'objet d'une surveillance manifester des symptômes de tuberculose-maladie en dehors de la période de contrôle prévue[5]. Il importe donc de faciliter l'accès aux soins médicaux dans l'éventualité où des symptômes se manifesteraient.

Suivi après l'évaluation médicale initiale :

I. Si un diagnostic de tuberculose-maladie est posé, il faut mettre en route un traitement avec un régime thérapeutique approprié conformément à ce qui est indiqué dans les Normes canadiennes pour la lutte anti-tuberculeuse (chapitre II-E). Le régime thérapeutique devrait tenir compte de la possibilité d'une tuberculose résistante aux médicaments parce qu'il s'agit d'un problème relativement fréquent dans les régions du monde d'où sont issus les patients[6].

IIa. Si un diagnostic de tuberculose-infection est posé et que la personne n'a reçu aucun traitement dans le passé ou a reçu un traitement inadéquat, il faudrait alors envisager de traiter le patient (chapitre II-E). Les personnes qui sont considérées comme hautement prioritaires pour le traitement sont les suivantes.

Priorités pour le traitement des personnes faisant l'objet d'une surveillance médicale pour une tuberculose-infection (indépendamment de l'âge)

- Les personnes sans antécédents connus et présentant des anomalies sur la radiographie pulmonaire qui sont évocatrices d'une tuberculose-maladie antérieure.
- Les personnes ayant des antécédents de tuberculose-maladie non traitée ou traitée de façon inadéquate selon les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (chapitre II-E).
- Les personnes qui ont eu un contact récent avec un cas de tuberculose-maladie.
- Les personnes qui sont atteintes d'une affection qui accroît le risque de développer une tuberculose-maladie (tableau 6, chapitre II-E).
- Les jeunes (en particulier ceux qui sont âgés de ≤ 5 ans) qui pourraient être à risque accru de développer une tuberculose-maladie et qui seraient probablement capables de tolérer le traitement sans complications.

L'élimination de la tuberculose au Canada nécessitera l'identification des personnes infectées et le traitement de la tuberculose-infection latente afin d'empêcher l'évolution vers la tuberculose-maladie. Il est donc impératif que les responsables de l'examen et du suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale pour la tuberculose se vouent à l'identification et au traitement des personnes infectées, et notamment au contrôle de leur fidélité au traitement prescrit pour la tuberculose-infection latente. Le non-respect du régime thérapeutique prescrit peut soulever certains problèmes pour les personnes sous surveillance médicale[7] et a été étroitement associé à l'apparition de la tuberculose-maladie chez les réfugiés[8]. Certains facteurs culturels et communautaires peuvent influer sur la fidélité au traitement[9]. Il y aurait lieu d'avoir recours à des stratégies appropriées pour améliorer la fidélité (chapitre II-E). La consultation des autorités sanitaires locales ou des cliniques de lutte contre la tuberculose pourrait être utile à cet égard.

Il y aurait lieu de procéder à un suivi individualisé des personnes qui sont incapables de suivre jusqu'au bout le traitement pour la tuberculose-infection latente.

IIb. Si un diagnostic de tuberculose-infection est posé et que la personne a été traitée dans le passé, il faudrait alors procéder à un suivi individualisé. Il faut consulter un expert de la tuberculose si une infection par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistante est soupçonnée ou confirmée.

III. Chez les immigrants, le risque de développer une tuberculose-maladie peut persister pendant une décennie après leur arrivée[10,11]. Les personnes chez qui l'on met fin au suivi doivent être encouragées à consulter sans délai s'ils notent des symptômes évocateurs de tuberculose et à informer leur médecin du fait qu'ils ont fait l'objet d'une surveillance médicale pour la tuberculose requise par les services d'immigration.

Références

1. *Lignes directrices pour l'examen des personnes devant faire l'objet d'une surveillance pour la tuberculose après leur arrivée au Canada*. RMTC 1992; 18: 153-155
2. Report from the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tuberculosis among immigrants related to length of residence in England and Wales*. Br Med J 1975;3:698-9.
3. McKenna MT, McCray E, Onorato I. *The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993*. N Engl J Med 1995;332:1071-6.
4. Codecasa LR, Porretta AD, Gori A, et coll. *Tuberculosis among immigrants from developing countries in the province of Milan, 1993-1996*. Int J Tuber Lung Dis 1999;3:589-95.
5. Styblo K, van Guens HA, Meijer J. *The yield of active case-finding in persons with inactive pulmonary tuberculosis or fibrotic lesions. A 5-year study in tuberculosis clinics in Amsterdam, Rotterdam and Utrecht*. Tubercle 1984;65:237-51.
6. Organisation mondiale de la santé. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994-1999*. Genève, Suisse : WHO Global Tuberculosis Program, 2000, rapport nº WHO/CDS/TB/2000.278.
7. Pang SC, Harrison RH, Brearley J, et coll. *Preventive therapy for tuberculosis in Western Australia*. Int J Tuber Lung Dis 1998;2:984-8.
8. MacIntyre CR, Ansari MZ, Carnie J, et coll. *No evidence for multiple-drug prophylaxis for tuberculosis compared with isoniazid alone in Southeast Asian refugees and migrants: completion and compliance are major determinants of effectiveness*. Prev Med 2000;30:425-32.
9. Ito KL. *Health culture and the clinical encounter: Vietnamese refugees' responses to preventive drug treatment of inactive tuberculosis*. Med Anthropol Q. 1999;13:338-64.
10. Harding MJ, Pilkington P, Thomas J. *Tuberculosis epidemiology in Croydon*. Public Health 1995;109:251-7.
11. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et coll. *Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States*. JAMA 1997;278:304-7.

Annexe B

Définitions

Aérosol : Petites gouttelettes qui sont expulsées dans l'air quand une personne expire ou tousse. Chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire, elles peuvent contenir des bacilles tuberculeux qui sont en suspension dans l'air et contribuent à la propagation de l' infection. La production de ces aérosols est plus importante dans les cas de tuberculose du larynx et de tuberculose pulmonaire cavitaire.

Amplification par la polymérase (PCR) : Méthode qui consiste à amplifier du matériel génétique puis à l'examiner pour la présence de fragments d'ADN dans le but d'identifier les différentes espèces de mycobactéries.

Anergie : Incapacité d'un organisme de réagir aux antigènes de tests cutanés correspondant à des agents infectieux auxquels il a déjà été exposé. Elle peut être causée par un déficit immunitaire sévère comme celui qui résulte d'une infection par le VIH.

Autochtone : Terme habituellement utilisé pour décrire les habitants indigènes du Canada et leurs descendants. Il s'applique à ceux qui sont enregistrés comme Indiens inscrits vivant ou non dans des réserves, de même qu'aux Indiens non inscrits, aux Métis, aux Inuit et aux habitants du Nunavut.

Bacille Calmette-Guérin : Vaccin utilisé pour prévenir la tuberculose-maladie. Au Canada, le BCG est recommandé pour les nouveau-nés des familles d'Indiens inscrits vivant dans les réserves.

BACTEC : Une technique de laboratoire commerciale qui repose sur des méthodes radiométriques et permet d'obtenir une multiplication rapide des organismes et des résultats de tests de sensibilité aux médicaments en quelques semaines.

Cas chronique : Patient chez qui il a été impossible d'éradiquer complètement l'infection et qui continue d'excréter des bacilles tuberculeux. Ces cas sont

souvent observés dans la tuberculose résistante aux médicaments, en particulier chez les sujets dont le système immunitaire est intact.

Cas de tuberculose : Cas de maladie causée par le complexe *M. tuberculosis* (à l'exclusion du BCG) qui est à déclaration obligatoire.

Cas index : Cas initial de tuberculose-maladie à partir duquel débute le processus de recherche des contacts.

Cas source : Le cas, habituellement contagieux (à frottis positif), qui est à l'origine des autres cas. Dans une éclosion, le cas source correspond parfois mais non toujours au cas index.

Chimiothérapie : Administration d'une pharmacothérapie pour traiter une tuberculose-maladie.

Contact : Une personne identifiée comme ayant été en contact avec un cas de tuberculose-maladie. Le degré de contact est habituellement défini selon la proximité du contact, par exemple, contact familial étroit, contact non familial étroit et contact occasionnel. La proximité du contact est généralement un indicateur du risque d'infection.

Contagieux : Un état dans lequel un sujet peut transmettre une infection à d'autres personnes par la production d'aérosols infectieux. Les sujets atteints de **tuberculose cavitaire** ou **laryngée** sont vraisemblablement les plus contagieux.

Effet de rappel : Réaction initiale négative au test de Mantoux (PPD) suivie d'une réaction positive quand le test est répété, habituellement entre 1 et 4 semaines plus tard. Ce phénomène se produit souvent de nombreuses années après une infection tuberculeuse, le plus souvent chez les personnes âgées. La réaction négative est due au fait qu'initialement le système immunitaire du sujet n'a pas de mémoire immunologique de l'infection ancienne. Pour éviter de confondre une réponse positive à la tuberculine et un virage tuberculinique, on recommande de pratiquer un **TCT en deux étapes**, surtout si l'on prévoit de pratiquer des tests périodiques.

Élimination : On dit que la tuberculose a été éliminée quand on recense au plus un cas de tuberculose contagieuse par million d'habitants par année.

Fidélité : Terme qui est souvent utilisé comme synonyme d'« **observance** » et qui se rapporte à l'aptitude du patient et du soignant à suivre les lignes directrices du traitement de façon appropriée. Il désigne le plus souvent l'adhésion stricte du patient à la chimiothérapie antituberculeuse ou à la chimioprophylaxie prescrite.

Frottis : Examen microscopique des sécrétions corporelles pour déceler la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR). On pratique habituellement un frottis pour déterminer la contagiosité, mais initialement, avant

que l'organisme soit formellement identifié par culture, un résultat positif peut être attribuable à une infection par une mycobactérie autre que *M. tuberculosis*. Le frottis doit donc être interprété avec prudence. La disponibilité de sondes spécifiques aux espèces utilisées dans l'amplification par la polymérase devrait permettre de surmonter cette difficulté.

Grappe : L'existence d'au moins deux isolats qui ont la même empreinte génétique, p. ex., profil IS6110RFLP (restriction length fragment polymorphism – ou polymorphisme de restriction) ou spoligotype.

Induration : Tuméfaction des tissus mous qui est mesurée lorsqu'on détermine la réponse au test cutané à la tuberculine. Il importe de distinguer l'induration et l'*érythème*, qui n'est pas mesuré parce qu'il ne constitue pas une réaction mesurable à l'antigène.

Intradermique : Qualifie une méthode d'injection d'antigènes utilisée pour l'épreuve de Mantoux (PPD) et la vaccination BCG.

Isolement respiratoire : Procédé par lequel on isole les sujets porteurs d'une maladie respiratoire contagieuse dans le but de réduire la transmission de la maladie.

Maladie à culture positive : Isolement du complexe *M. tuberculosis* (à l'exception du BCG) dans les expectorations, les sécrétions corporelles ou les tissus.

MGIT : (Mycobacteria Growth Indicator Tube) Nouveau système non radiométrique de culture en milieu liquide. La détection de la croissance est rendue possible par l'apparition d'une fluorescence (mesurable) par suite de la consommation d'oxygène.

Mycobactéries non tuberculeuses : Mycobactéries autres que celles qui appartiennent au complexe *M. tuberculosis*. L'exception est *M. leprae*, la cause de la lèpre, qui ne fait pas partie du complexe *M. tuberculosis* et n'est pas considérée comme une mycobactérie non tuberculeuse.

NAT : Épreuves d'amplification de l'acide nucléique. Nouvelles épreuves de diagnostic moléculaire destinées à accroître la sensibilité de manière que de très petits nombres d'organismes puissent être détectés, soit par une augmentation de la quantité de leur acide nucléique soit par une augmentation du signal de la sonde. Bien que ces épreuves soient hautement spécifiques, elles n'ont pas encore la sensibilité nécessaire pour remplacer les cultures.

Observance : Voir fidélité.

Polymorphisme de restriction (RFLP) : Technique qui permet de comparer les empreintes génétiques d'organismes individuels. Lorsque des organismes ont des profils de séquences identiques en RFLP, cela signifie

qu'il existe probablement un lien épidémiologique récent ou ancien entre les sujets chez qui les organismes ont été isolés.

Prise en charge des cas : Terme qui recouvre tous les aspects du diagnostic et de la mise en route du traitement d'un cas de tuberculose-maladie, y compris la poursuite d'un traitement curatif complet.

Prophylaxie sous observation directe (POD) : Processus par lequel l'ingestion de chaque dose de médicament absorbé à des fins prophylactiques est observée directement par un travailleur de la santé ou communautaire.

Rechute : Réapparition d'une maladie évolutive chez un même patient après une période d'inactivité.

Registre : Collecte systématique des données sur tous les cas de tuberculose évolutive dans une province ou un territoire donné, pour permettre la **prise en charge des cas** de tuberculose et la collecte de données épidémiologiques.

Résistance médicamenteuse : On dit d'un patient qu'il est atteint de tuberculose résistante si la souche qui cause sa maladie résiste à au moins un des cinq médicaments de première ligne suivants : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol, streptomycine.

Sondes d'ADN : Technique de diagnostic moléculaire qui permet d'identifier en quelques heures un organisme qui s'est développé sur un milieu de culture.

TCT – Test cutané à la tuberculine : Test cutané pour dépister une personne ayant une hypersensibilité retardée aux antigènes de la tuberculine.

Technique de Mantoux : Terme technique utilisé pour décrire l'injection de 5 unités de tuberculine PPD dans le derme de l' avant-bras. C'est le type de test cutané le plus normalisé.

Thérapie intermittente : Thérapie administrée deux à trois fois par semaine, faisant habituellement partie d'une **thérapie sous observation directe** entièrement surveillée. Cette thérapie doit toujours être administrée sous haute surveillance; on la réserve habituellement pour la période qui fait suite à la phase initiale du traitement quotidien intensif.

Thérapie sous observation directe (TOD) : Processus par lequel l'ingestion de chaque dose de médicament absorbé à des fins curatives est observée directement par un travailleur de la santé ou communautaire. Également dénommée thérapie pleinement supervisée.

Traitement de la tuberculose-infection latente (traitement préventif ou chimioprophylaxie) : Administration d'un traitement préventif, habituellement sous forme d'**isoniazide** à des personnes infectées par le bacille tuberculeux pour prévenir le développement de la tuberculose-maladie.

Tuberculine purifiée (PPD) : Une préparation de tuberculine purifiée que l'on a standardisée dans le passé. Le test de Mantoux se fait habituellement avec 0,1 ml de tuberculine purifiée (PPD) bioéquivalant à la dose de 5 unités de tuberculine de PPD standardisées.

Tuberculose cavitaire : Diagnostic radiologique ou pathologique se rapportant à des signes de destruction du tissu pulmonaire, p. ex., des signes radiologiques ou pathologiques de cavernes ou de zones kystiques qui communiquent avec une bronche. Les cavernes abritent généralement un grand nombre de bacilles et c'est pourquoi les patients atteints d'une tuberculose cavitaire sont habituellement très contagieux.

Tuberculose-infection : Présence d'une infection tuberculeuse quiescente sans signe clinique de tuberculose-maladie. Le risque à vie pour un hôte immunocompétent de développer une tuberculose-maladie est d'environ 10 %. Les sujets que l'on estime porteurs d'une tuberculose-infection sont, par définition, non contagieux. Cependant, selon leurs antécédents de contacts avec la tuberculose, leur âge et les autres troubles médicaux dont ils sont atteints, il peuvent être des candidats à une **chimioprophylaxie**.

Tuberculose-maladie : Terme désignant une tuberculose évolutive le plus souvent sur la foi d'une bactériologie positive, mais dans environ 15 % à 25 % des cas, le diagnostic repose sur des signes cliniques et radiologiques évocateurs de même que sur la réponse au traitement.

Tuberculose multirésistante : Résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.

Virage tuberculinique : Une réaction au TCT de 10 mm et plus quand un test antérieur a donné lieu à une réaction de moins de 5 mm. Si le résultat antérieur était entre 5 et 9 mm, la définition du virage est controversée. (Voir le chapitre II-C, Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie).

Annexe C

Les Systèmes canadiens de déclaration des cas de tuberculose

Les programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse participent à un système national de surveillance de la tuberculose dénommé Système canadien de déclaration des cas de tuberculose. Les registres provinciaux et territoriaux de cas de tuberculose rendent compte des nouveaux cas de tuberculose-maladie et des rechutes à la Division de la lutte antituberculeuse, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada.

Santé Canada publie les données dans un rapport annuel sur la morbidité et la mortalité associées à la tuberculose qui est intitulé : « La tuberculose au Canada ». C'est en 1995 qu'est paru le premier rapport annuel publié après le transfert de responsabilité du système de surveillance nationale de Statistique Canada à Santé Canada.

Les principales analyses de données dans le rapport montrent les données selon la province ou le territoire, le type de tuberculose, le statut bacillaire, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le lieu de naissance. Il existe des données publiées qui remontent à 1924 et en format électronique depuis 1970. À compter du 1er janvier 1997, la formule de déclaration des cas de tuberculose a été révisée. Une des questions apparaissant sur la nouvelle formule s'intéresse au statut sérologique par rapport au VIH du cas déclaré. L'utilisation d'une formule séparée a été récemment inaugurée à l'échelle nationale pour faire rapport des résultats du traitement. L'on prévoit que le rapport de 1999 comporter, une analyse de ces données.

En 1998, on a établi un système de surveillance nationale axé sur les laboratoires afin de recueillir des données à jour au sujet de la pharmacorésistance à la tuberculose au Canada. Tous les laboratoires participants (comportant toutes les provinces et tous les territoires) au Système canadien des laboratoires de surveillance de la tuberculose transmettent des données sur les résultats des

tests de sensibilité médicamenteuse pour tous les isolats de la tuberculose à la Division de la lutte antituberculeuse, Santé Canada.

Pour obtenir plus de renseignements ou des exemplaires de ce rapport ou d'autres rapports sur la tuberculose, veuillez communiquer avec :

Division de la lutte antituberculeuse
Centre de prévention et de contrôle
des maladies infectieuses, Santé Canada
Bureau 0106B, Immeuble Brooke-Claxton
Indice de l'adresse : 0900B
Ottawa ON K1A 0L2

Health Canada / Santé Canada

Système canadien de déclaration de la tuberculose

Sommaire de lignes directrices concernant le remplissage et la codification du formulaire de déclaration des cas de tuberculose évolutive -
Nouveaux cas et rechutes
Formulaire de déclaration révisée - 2000

En vigueur à compter du 1er janvier 1997

I [illegible]

a. [illegible]

OU

b. [illegible]

i [illegible]

ii [illegible]

iii [illegible]

Remarque: [illegible]

II [illegible]

Visiteurs: [illegible]

III [illegible]

Nouveau cas: [illegible]

Rechute (réactivation): [illegible]

Tuberculose inactive:

a. [illegible]

OU

b. [illegible]

9. Date du diagnostic

[illegible]

a. [illegible]

OU

b. [illegible]

10. Diagnostic

[illegible]

11. État bactériologique

[illegible]

13. Codes des médicaments utilisés aux questions 13, 15, 17(b)

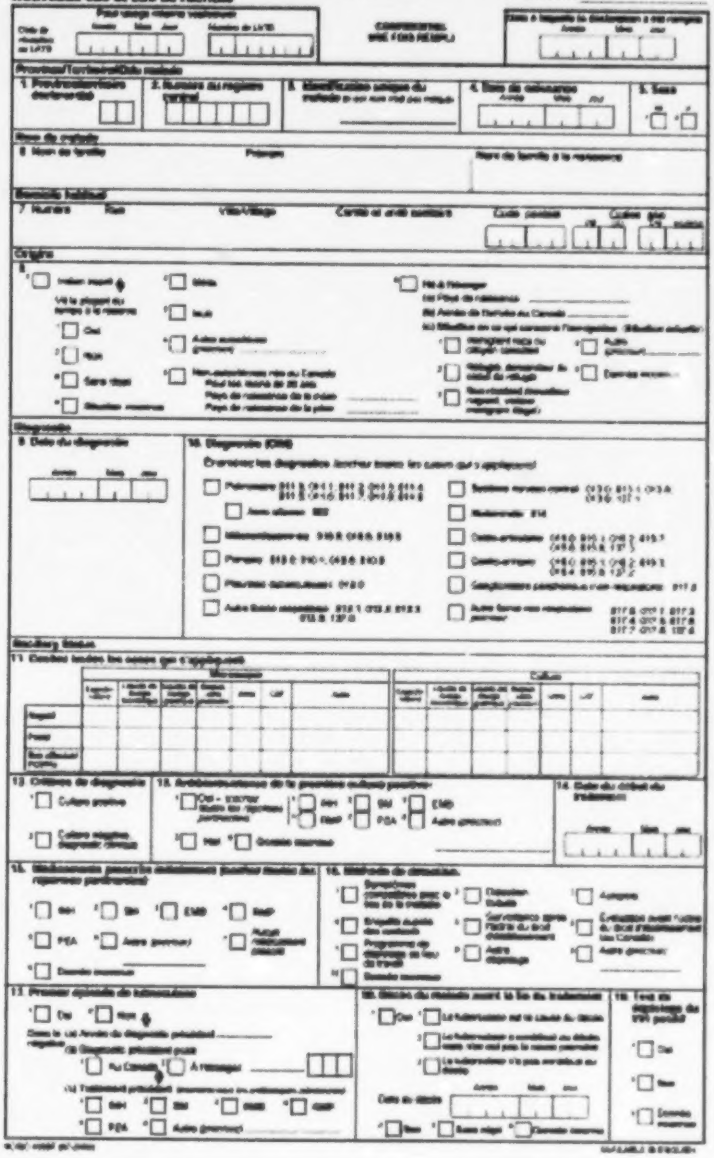
INH - Isoniazide
EMB - Éthambutol
PZA - Pyrazinamide
SM - Streptomycine
RMP - Rifampine

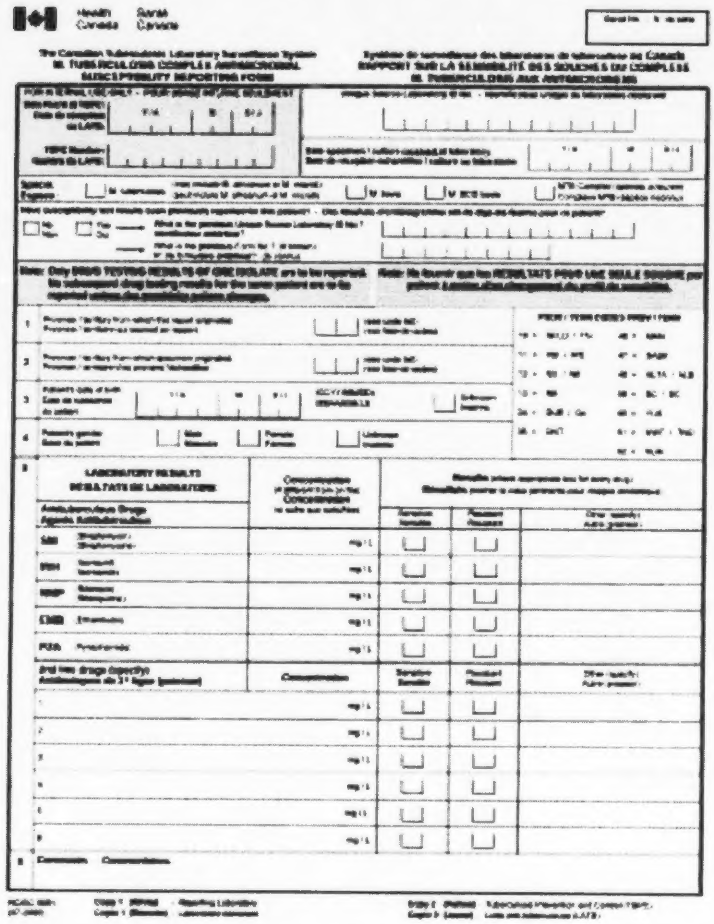
S'il vous plaît, envoyez copie 1 (jaune) de la formule à:

Lutte anti-tuberculeuse (LATB)
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique
Pièce 0108B, Édifice Brooke Claxton
Indice de l'adresse : 0900B1
OTTAWA (Ontario) K1A 0L2

Canada

Formulaire de déclaration des cas de tuberculose évolutive
Nouveaux cas et cas de rechute N° de série ____________




Health Canada
Santé Canada

Santé Canada / Health Canada

CONFIDENTIEL LORSQUE COMPLÉTÉ / CONFIDENTIAL WHEN COMPLETED

fiche de traitement d'un nouveau cas ou d'un cas de reprise de tuberculose

Annexe D

Collaborateurs

Dre Monica Avendano
West Park Hospital
82 Buttonwood Ave.
Toronto, ON M6M 2J5

Dr Paul Brassard
Unité des maladies infectieuses
Régie régionale de la santé de Montréal
1301, rue Sherbrooke Est
Montréal, QC H2L 1M3

Dr Victor Chernick
Department of Pediatric Respirology
Children's Hospital - Room CS512
840 Sherbrook Street
Winnipeg, MB R3A 1S1

Dr John Conly
University Health Network
Toronto General, Western and
Princess Margaret Hospitals
University of Toronto
200 Elizabeth Street, Rm. 117 NU-13
Toronto, ON M5G 2C4

Dr Robert Cowie
Health Sciences Centre
3330, Hospital Dr. NW
Calgary, AB T2N 4N1

Dr Kevin Elwood
BC Centre for Disease Control Society
655 West 12th Avenue
Vancouver, BC V5Z 4R4

Dr Donald Enarson
Union internationale contre la
tuberculose et les maladies respiratoires
68, Boulevard Saint-Michel
Paris, 75006, FRANCE

Dre Anne Fanning
Division of Infectious Diseases
University of Alberta Hospitals
2E4.11, Walter Mackenzie Centre
8440 - 112 Street
Edmonton, AB T6G 2R7

Dr David Haldane
Division of Microbiology
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
5788 University Avenue
Halifax, NS B3H 2Y9

Dr Earl Hershfield
Respiratory Hospital
810 Sherbrook Avenue
Winnipeg, MB R3A 1R8

Dr Vernon Hoeppner
Division of Tuberculosis Control
5th Floor Ellis Hall
Royal University Hospital
Saskatoon, SK S7N 0W3

Dr Stanley Houston
Division of Infectious Disease
University of Alberta Hospitals
Rm. 2E4.12, Walter Mackenzie Centre
8440 - 112 Street
Edmonton, AB T6G 2B7

Dr Peter Jessamine
Divisions of Microbiology and
Infectious Disease
Departments of Laboratory Medicine
and Medicine
Ottawa Hospital - Civic Campus
Ottawa, ON K1Y 4E9

Dre Mireille Lemay
Département de pédiatrie
Hôpital Ste Justine
3175, Côte Ste Catherine
Montréal, QC H3T 1C5

Dr Richard Long
Division of Pulmonary Medicine
University of Alberta Hospitals
Room 2E4.21, Walter Mackenzie Centre
8440 - 112 Street
Edmonton, AB T6G 2B7

Dr Darcy Marciniuk
Division of Tuberculosis Control
5th Floor, Ellis Hall
Royal University Hospital
Saskatoon, SK S7N 0W3

Dr Dick Menzies
Unité de l'épidémiologie des maladies
respiratoires
Université McGill
1110, avenue des Pins ouest
Montréal, QC H3A 1A3

Dre Monika Naus
Maladies transmissibles
Ministère de la Santé et des Soins de
longue durée de l'Ontario
8th Floor, 5700 Yonge Street
Toronto, ON M2M 4K5

Dr Howard Njoo
Lutte antituberculeuse
Centre de prévention et de contrôle des
maladies infectieuses
Santé Canada
Immeuble Brooke Claxton
Pré Tunney, Indice de l'adresse 0900B-1
Ottawa, ON K1A 0L2

Dre Louise Pourier
Hôpital Maisonneuve-Rosemount
Université de Montréal
Microbiology Department
5415, boul. de l'assomption
Montréal, QC H1T 2M4

Dr Kevin Schwartzman
Unité de l'épidémiologie des maladies
respiratoires
Départements unifiés d'épidémiologie et
biostatistique et santé au travail
Université McGill
1110, avenue des Pins ouest
Montréal, QC H3A 1A3

Dr Stephen Shafran
Division of Infectious Diseases
University of Alberta Hospitals
Rm. 2E4.13, Walter Mackenzie Centre
8440 -112 Street
Edmonton, AB T6G 2B7

Dre Terry nan Tannenbaum
Centre Québécois de Coordination
sur le Sida
201 Boulevard Crémazie Est Bureau, r.c. 03
Montréal, QC H2M 1L2

Dr Bruce Tapiero
Département de pédiatrie
Hôpital Ste. Justine
3175, chemin de la Côte Ste. Catherine
Montréal, QC H3T 1C5

Dre Wendy Wobeser
Division of Infectious Diseases
Department of Medicine
Etherington Hall
Queen's University
Kingston, ON K7L 3N6

Dre Barbara Yaffe
277 Victoria Street, 5th Floor
Toronto, ON M5B 1W2

Dre Lillian Yuan
Department of Public Health Sciences
University of Toronto
12 Queens Park Crescent West
Toronto, ON M5S 1A8

Index

Autres facteurs intervenant dans le traitement de la tuberculose, 102

Autres voies d'administration, 97

Bactériologie, 17, 58
- coloration acido-alcoolo-résistante, 20, 64
- biopsies, 62
- liquides organiques, 20, 61
- bronchoscopie, 60
- culture, 20, 62
- aspiration gastrique, 61
- expédition et transport, 62
- collecte et transport des échantillons, 59
- expectorations, 19, 60
- provocation de l'expectoration, 19, 60
- urine, 19, 61

BCG, 159, 247

Circonstances diagnostiques particulières
- patients atteints de fibrose kystique, 27
- VIH, 28
- tuberculose multirésistante, 28

Contrôle de la transmission de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH, 159

Corticostéroïdes, 100

Diagnostic, de la tuberculose pulmonaire, 56

Diagnostic, outils de, 47

Distribution géographique, 9

Distribution selon l'âge et le sexe, 10

Échantillons, 18
- généralités, 18

Échec thérapeutique, 100

Éléments du dépistage, 204

Épidémiologie, 3

Épreuves de laboratoire
- culture, 20
- TAAN, 21
- assurance de la qualité, 26
- sécurité, 25
- sensibilité, 24
- typage, 25

Évaluation des programmes de dépistage, 211

Facteurs de risque
- de tuberculose évolutive, 51

Groupes à haut risque, 205

Groupes devant faire l'objet d'un dépistage, 203

Intervention lors d'une éclosion, 195

Intervention lors d'une éclosion de tuberculose, 195

Localisation de la maladie, 10

Lutte antituberculeuse dans les établissements de soins de santé au Canada, 223
déterminants de la transmission, 224
recommandations, 226

Méthodes d'identification, 64
amplification, 64
tests biochimiques, 64
empreinte génétique d'ADN, 65
sondes d'ADN, 64
CLHP, 64
NAP, 64
sérologie, 65

Milieux à haut risque, 209

Morbidité et mortalité, 3

Mycobactéries non tuberculeuses, 163

Normes de performance du programme, 101

Origine ethnique, 5

Pathogenèse, 39
facteurs de transmissibilité et de survie de l'organisme, 43
infection latente, 42
tuberculose post-primaire, 42
tuberculose primaire, 41
primo-infection, 39

Possibilités d'une résistance aux médicaments, 121

Principes de la transmission de la tuberculose, 188

Radiographie pulmonaire
pour diagnostic, 57

Recherche des contacts, 188
principes, 189

Réponse au traitement et échec thérapeutique, 100

Santé publique et lutte antituberculeuse, 181

Situations particulières, 98
hospitalisation, 98
grossesse/allaitement maternel, 99
tuberculose et hépatopathie, 98
tuberculose et insuffisance rénale, 99

Suivi des contacts, 187
définitions, 187

Surveillance et dépistage dans la lutte antituberculeuse, 201
définitions, outils et objectifs, 201
groupes cibles, 203
immigrants, 247

Syndromes cliniques, 168
infection disséminée, 173
adénopathies, 171
infection respiratoire, 168
infections de la peau et des tissus mous, 172

Techniques de laboratoire, 166

Tests tuberculiniques, 47
effet de rappel, 54
faux négatifs/positifs, 50
interprétation, 53
Mautoux, 49
types, 48

Traitement, 87
effets indésirables, 94
- éthambutol, 96
- isoniazide, 95
- pyrazinamide, 96
- rifampicine, 96
- streptomycine, 97

observance, 92
thérapie sous observation directe, 93
tuberculose non respiratoire, 91
chimiothérapie de courte durée, 88
régimes thérapeutiques, 89

Traitement de la tuberculose chez l'enfant, 138
de la tuberculose évolutive, 144
de la tuberculose-infection latente, 139
des contacts récents, 139
aux corticostéroïdes, 145

Traitement de la tuberculose-infection latente, 102
historique, 103
posologie et durée, 103
amélioration de l'observance, 106
grossesse, 107
justification, 102
résistance à l'isoniazide, et à l'isoniazide et la rifampicine, 105
effets secondaires associés à la prophylaxie, 107

Traitement de la tuberculose résistante aux médicaments, 122
résistance à l'isoniazide, 122
tuberculose multirésistante, 124
traitement préventif pour les contacts des cas de tuberculose multirésistante, 130
résistance à d'autres antituberculeux de première ligne, 124
chirurgie, 129

Traitement du nouveau-né, 145

Transmission, 33
caractéristiques des patients, 34
- durée de l'exposition, 37
- facteurs environnementaux, 36
  circulation d'air et ventilation, 36
  proximité du cas source, 37
- mesures préventives, 38
- réceptivité des personnes exposées, 38
- expectorations, 34
  production d'aérosols, 35

Tuberculose de l'enfant, 135
diagnostic, 135
test de Mantoux, 136
diagnostic microbiologique, 137
épreuves radiologiques, 137

Tuberculose et VIH, 151
diagnostic de la tuberculose, 156
diagnotic de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH, 152
infection à VIH chez les patients tuberculeux, 152
physiopathologie, 151
traitement préventif, 153
traitement, 156

Tuberculose extrapulmonaire, 71
définition, 71
épidémiologie, 72
pathogenèse, 73
- tuberculose ostéo-articulaire, 80
- tuberculose du SNC, 81
- tuberculose disséminée, 79
- tuberculose génito-urinaire, 78
- autres localisations, 82
- tuberculose péritonéale et gastro-intertinale, 81
- adénite tuberculeuse superficielle, 76

traitement, 83

Tuberculose non respiratoire, 71

Tuberculose résistante aux médicaments, 117
résistance acquise, 118
résistance initiale, 118
tuberculose multirésistante, 124
prévalence, 13
résistance primaire, 118

Vaccination, 241

Vaccination par le bacille de Calmette-Guérin, 241

VIH et tuberculose, 151
prévalence d'une co-infection, 11